DIN SERIA *PRIOR HANDBOOKS*

MANUAL DE FARMACOTERAPIE

EDIȚIA A ZECEA

Barbara G. Wells
Terry L. Schwinghammer
Joseph T. DiPiro
Cecily V. DiPiro

Coordonatorul ediției în limba română
Adina Popa

Prior.

Manual de Farmacoterapie

Ediția a X-a

Prior.

Notă

Medicina este un domeniu în permanentă schimbare. Pe măsură ce noi cercetări și experiențe clinice ne lărgesc câmpul de cunoaștere, devine necesară modificarea strategiilor terapeutice și a terapiei medicamentoase. În efortul lor de a oferi informații complete și, în general, în concordanță cu standardele acceptate la momentul publicării, autorii acestei cărți au consultat sursele considerate a fi de încredere. Cu toate acestea, având în vedere posibilitatea erorii umane sau a schimbărilor apărute în domeniul științelor medicale, nici autorii, nici editura și nicio altă parte care a fost implicată în pregătirea sau publicarea acestei cărți nu pot garanta că toate informațiile prezentate sunt exacte și complete și își declină orice responsabilitate pentru orice eroare sau omisiune sau pentru rezultatele obținute în urma folosirii informațiilor respective. Cititorii sunt încurajați să verifice și alte surse pentru a confirma informațiile conținute în carte. De exemplu, în mod particular, cititorii sunt sfătuiți să verifice rezumatul caracteristicilor produsului, pentru fiecare medicament pe care intenționează să îl administreze, pentru a fi siguri că informațiile conținute în această lucrare sunt exacte și nu au apărut modificări în privința dozelor recomandate sau a contraindicațiilor administrării. Aceste recomandări sunt importante, în mod special pentru medicamentele noi sau pentru cele utilizate mai puțin frecvent.

Manual de Farmacoterapie

Ediția a X-a

Barbara G. Wells, PharmD, FASHP, FCCP
Dean Emeritus and Professor Emeritus
Executive Director Emeritus, Research Institute of Pharmaceutical Sciences
School of Pharmacy, The University of Mississippi
Oxford, Mississippi

Joseph T. DiPiro, PharmD, FCCP
Professor and Dean
Archie O. McCalley Chair
School of Pharmacy
Virginia Commonwealth University
Richmond, Virginia

Terry L. Schwinghammer, PharmD, FCCP, FASHP, FAPhA, BCPS
Professor and Chair, Department of Clinical Pharmacy
School of Pharmacy, West Virginia University
Morgantown, West Virginia

Cecily V. DiPiro, PharmD, CDE
Consultant Pharmacist
Richmond, Virginia

Consultanță științifică și traducere sub redacția

Adina Popa
Conferențiar dr., Disciplina de Farmacie clinică,
Facultatea de Farmacie,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu",
Cluj-Napoca

Prior.

Prior Media Group
Adresă: Str. Răspântiilor nr. 32,
Sector 2 București, 020548
Telefon: +4021 210 89 08
Fax: +4021 212 35 61
E-mail: office@prior.ro
Web: www.prior.ro;
www.ebookshop.ro

EDIȚIA ÎN LIMBA ENGLEZĂ:
Pharmacotherapy Handbook, Tenth Edition
Barbara G. Wells, Terry L. Schwinghammer, Joseph T. DiPiro, Cecily V. DiPiro
© 2017 by McGraw-Hill Education. All rights reserved.
Previous edition copyright © 2015, 2012, 2009, 2006, 2003, 2000, by The McGraw-Hill Companies, Inc.

EDIȚIA ÎN LIMBA ROMÂNĂ:
Manual de Farmacoterapie, Ediția a zecea
Barbara G. Wells, Terry L. Schwinghammer, Joseph T. DiPiro, Cecily V. DiPiro
Copyright © 2019 Editura PRIOR, București, România. ISBN 978-973-88039-3-0
Toate drepturile asupra acestei ediții aparțin Prior Media Group. Nicio parte a prezentei publicații nu poate fi reprodusă sau transmisă sub nicio formă, fie ea tipărită sau electronică, incluzând fotocopierea, înregistrarea sau vreo altă formă de stocare sau sustragere din sistem, fără acordul scris al editorilor.

DESCRIEREA CIP A BIBLIOTECII NAȚIONALE A ROMÂNIEI
Manual de farmacoterapie / Barbara G. Wells, Terry L. Schwinghammer, Joseph T. DiPiro, Cecily V. DiPiro ; Adina Popa (coord. ed. în lb. română). - București : Prior, 2021
ISBN 978-606-9666-18-0
I. Wells, Barbara G
II. Schwinghammer, Terry L.
III. DiPiro, Joseph T
IV. DiPiro, Cecily V
V. Popa, Adina (coord.)
615.2

EDITOR
Ion Arzoiu

COORDONATORUL EDIȚIEI ÎN LIMBA ROMÂNĂ
Adina Popa

REDACTORI
Andreea Nicolai
Diana Cîmpeanu

TEHNOREDACTARE ȘI DTP
Faber Studio

Colectivul de traducere și consultanță științifică

COORDONATORUL EDIȚIEI ÎN LIMBA ROMÂNĂ

Adina Popa
Conferențiar dr., Disciplina de Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

COLECTIVUL DE VERIFICARE ȘI VALIDARE

Corina Briciu
Șef de lucrări dr., Disciplina de Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Diana Negru
Farmacist dr., MUSO SRL România

Cristina Pop
Șef de lucrări dr., Disciplina de Farmacologie, Fiziologie și Fiziopatologie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Adina Popa
Conferențiar dr., Disciplina de Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Daniela Primejdie
Șef de lucrări dr., Disciplina de Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

COLECTIVUL DE TRADUCERE

Capitolul 1
Cosmina Vîrcan, Farmacist specialist farmacie clinică, Farmacia Veroli, Cluj-Napoca

Capitolul 2
Irina Cazacu, Asistent universitar dr., Disciplina de Farmacologie, Fiziologie și Fiziopatologie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Capitolul 3
Denisa Baica, Farmacist specialist farmacie clinică, Terapia SA, Cluj-Napoca

Capitolele 4 și 55
Veronica Bild, Profesor universitar dr., Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa", Iași

Capitolele 5 și 69
Imola Borcsa, Farmacist, Farmacia Ambrosia, Târgu Secuiesc

Capitolul 6
Oana Cristina Șeremet, Șef de lucrări dr., Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila", București

Alexandra Mihaela Tănase, Asistent universitar, Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila", București

Capitolul 7
Cristina Elena Zbârcea, Conferențiar dr., Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie, „Carol Davila", București

Capitolul 8
Diana Negru, Farmacist dr., MUSO SRL, România

Capitolele 9, 74 și 78
Alina Grecu, Farmacist specialist farmacie clinică, Farmacia Astra, Brașov

Capitolul 10
Simona Negreș, Profesor universitar dr., Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila", București

Cornel Chiriță, Profesor universitar dr., Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila", București

Capitolul 11
Cristina Daniela Marineci, Asistent universitar, Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila", București

Capitolele 12 și 79
Oana Rad, Farmacist specialist farmacie clinică, Farmacia Veroli, Cluj-Napoca

Capitolul 13
Anca Zanfirescu, Șef de lucrări dr., Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila", București

Capitolul 14
Bruno Velescu, Conferențiar universitar dr., Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila", București

Emil Ștefănescu, Șef de lucrări dr., Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila", București

Capitolele 15, 16 și 17
Mirela Moldovan, Conferențiar universitar, Disciplina de Dermatofarmacie și Cosmetologie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Capitolul 18
Adriana Vidican, Farmacist specialist farmacie clinică, Spitalul Clinic Municipal „Dr. G. Curteanu", Oradea

Capitolul 19
Anamaria Cristina, Asistent universitar, Disciplina de Farmacologie, Fiziologie și Fiziopatologie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Capitolul 20
Ana Varadi, Farmacist, Farmacia Yucca Bodești, Neamț

Capitolul 21
Andreea Pricopie, Farmacist specialist farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Capitolele 22 și 26
Alexandra Cristina Epure, Farmacist specialist farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Capitolele 23, 27 și Anexele 1, 5, 6
Ligia Hui, Farmacist specialist farmacie clinică, Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca

Capitolul 24
Ingrid Telecan, Farmacist specialist, ProductLife Group România

Capitolul 25 și Anexa 3
Adina Torje, GP clinical pharmacist, Lea Vale Medical Group Luton, Marea Britanie

Capitolele 28 și 38
Teodora Curean, Farmacist, ProductLife Group România

Capitolul 29
Laura Todea, Farmacist specialist farmacie clinică, Pharmafarm Cluj

Capitolele 30, 31 și 80
Cristina Pop, Șef de lucrări dr., Disciplina de Farmacologie, Fiziologie și Fiziopatologie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Capitolul 32
Corina Briciu, Șef de lucrări dr., Disciplina de Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Capitolul 33
Adela Cozlac, Farmacist specialist farmacie clinică, Farmacia Ducfarm, Cluj-Napoca

Capitolele 34 și 50
Liana Moise, Farmacist, Richter Gedeon România

Capitolul 35 și Anexa 2
Daniela Primejdie, Șef de lucrări dr., Disciplina de Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Capitolele 36 și 47
Amalia Cosma, Farmacist specialist farmacie clinică, Clinical data coordinator Medpace, Leuven, Belgia

Capitolul 37
Gabriel Marc, Asistent universitar, Disciplina de Chimie farmaceutică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Capitolul 39
Laura Aldea-David, Farmacist specialist farmacie clinică, Sciformix a Covance Company, România

Capitolele 40 și 49
Roxana Dobrotă, Farmacist specialist farmacie clinică, Farmacia Elmafarm, Cluj-Napoca

Capitolul 41
Ioana Docea, Farmacist specialist farmacie clinică, Spitalul de Pneumoftiziologie, Aiud

Capitolul 42
Andrada Mirișan, Farmacist specialist farmacie clinică, Spitalul Județean de Urgență „Dr. Constantin Opriș", Baia Mare

Capitolul 43
Denisa Grozav, Farmacist specialist farmacie clinică, Farmacia Elmafarm, Cluj-Napoca

Capitolul 44
Monica Ciornei, Farmacist rezident farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Capitolele 45 și 73
Iulia Anghel, Farmacist specialist farmacie clinică, Farmacia Elmafarm, Cluj-Napoca

Capitolul 46
Sándor Szabó, Farmacist specialist farmacie clinică, Training manager, Farmaciile Ropharma

Capitolul 48
Iulia Popica, Farmacist specialist farmacie clinică, Farmacia Biofarm Șelimbăr, Sibiu

Capitolul 51
Codruța Hegheș, Șef de lucrări dr., Disciplina de Analiza Medicamentului, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Capitolele 52 și 56
Florentina Ban, Farmacist specialist farmacie clinică

Capitolul 53
Mirela Voicu, Șef de lucrări dr., Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș", Timișoara

Cristiana Mabda, Asistent universitar, Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș", Timișoara

Capitolul 54 și Anexa 4
Oana Bodea, Farmacist specialist farmacie clinică, ELC Group, Cluj-Napoca

Capitolul 57
Maria Suciu, Șef de lucrări dr., Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș", Timișoara

Valentina Buda, Asistent universitar, Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș", Timișoara

Capitolul 58
Eugenia Moldovan, Farmacist specialist farmacie clinică, Löwen Apotheke Esens, Germania

Capitolul 59
Dalma Badar-Fülöp, Farmacist specialist farmacie clinică, Farmacia Ducfarm, Cluj-Napoca

Capitolul 60
Laura Budău, Farmacist, Centrul de Radioterapie Amethyst, Cluj-Napoca

Capitolul 61
Alexandra Zăhan, Farmacist specialist farmacie clinică, Centrul Medical Cardiomed, Cluj-Napoca

Capitolul 62
Mariana Șipoș, Farmacist specialist farmacie clinică, ProductLife Group România

Capitolul 63
Andreea Vieru, Farmacist specialist farmacie clinică, Farmacia Napofarm, Cluj-Napoca

Capitolul 64
Sînziana Cetean, Asistent universitar dr., Disciplina de Chimie generală și anorganică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Capitolul 65
Oana Ghinea, Farmacist specialist farmacie clinîcă, Farmacia Richter Gedeon, Câmpia Turzii

Capitolele 66, 70 și 71
Maria Bonea, Asistent universitar, Disciplina de Psihiatrie și Psihiatrie pediatrică, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca

Capitolele 67 și 68
Ioana Nonn, Farmacist, Farmacia Victor Babeș, Cluj-Napoca

Capitolul 72
Cristiana Arcălean, Farmacist specialist farmacie clinică, Spitalul Regina Maria, Cluj-Napoca

Capitolele 75 și 81
Aura Blendea, Farmacist specialist farmacie clinică, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Cluj-Napoca

Capitolul 76
Maria Brudiu, Farmacist specialist farmacie clinică, Spitalul Județean de Urgență Alba Iulia

Capitolul 77
Carmen Cristescu, Profesor universitar dr., Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș", Timișoara

Liana Suciu, Asistent universitar dr., Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș", Timișoara

Cuprins

Prefață la ediția în limba engleză xiii
Mulțumiri xiv
Prefață la ediția în limba română xv

SECȚIUNEA 1: AFECȚIUNI ALE OASELOR ȘI ALE ARTICULAȚIILOR

Terry L. Schwinghammer

1. Guta și hiperuricemia 1
2. Artroza 9
3. Osteoporoza 16
4. Artrita reumatoidă 26

SECȚIUNEA 2: BOLI CARDIOVASCULARE

Terry L. Schwinghammer

5. Sindroamele coronariene acute 37
6. Aritmiile 49
7. Stopul cardiac 60
8. Dislipidemiile 66
9. Insuficiența cardiacă 78
10. Hipertensiunea arterială 93
11. Boala cardiacă ischemică 108
12. Șocul 117
13. Accidentul vascular cerebral 127
14. Tromboembolismul venos 132

SECȚIUNEA 3: AFECȚIUNI DERMATOLOGICE

Terry L. Schwinghammer

15. Acneea vulgară 143
16. Reacții dermatologice ale medicamentelor și afecțiuni cutanate frecvente 149
17. Psoriazisul 155

SECȚIUNEA 4: BOLI ENDOCRINE

Terry L. Schwinghammer

18. Afecțiunile glandei suprarenale 163
19. Diabetul zaharat 171
20. Afecțiunile glandei tiroide 192

SECȚIUNEA 5: AFECȚIUNI GASTROINTESTINALE

Joseph T. DiPiro și Terry L. Schwinghammer

21. Ciroza și hipertensiunea portală 201
22. Constipația 211
23. Diareea 216
24. Boala de reflux gastroesofagian 223

25. Hepatitele virale 231
26. Boala inflamatorie intestinală 239
27. Greața și vărsăturile 249
28. Pancreatita 263
29. Ulcerul gastroduodenal 271

SECȚIUNEA 6: AFECȚIUNI GINECOLOGICE ȘI OBSTETRICALE

Barbara G. Wells

30. Contracepția 277
31. Terapia hormonală în menopauză, perimenopauză și postmenopauză 294
32. Sarcina și alăptarea: considerații terapeutice 309

SECȚIUNEA 7: AFECȚIUNI HEMATOLOGICE

Cecily V. DiPiro

33. Anemiile 321
34. Siclemia 327

SECȚIUNEA 8: BOLI INFECȚIOASE

Joseph T. DiPiro

35. Alegerea regimului antimicrobian 333
36. Infecțiile sistemului nervos central 343
37. Endocardita infecțioasă 351
38. Infecțiile fungice invazive 363
39. Infecțiile gastrointestinale 377
40. Infecția cu virusul imunodeficienței umane 383
41. Gripa 397
42. Infecțiile intraabdominale 405
43. Infecțiile tractului respirator inferior 416
44. Infecțiile tractului respirator superior 430
45. Sepsisul și șocul septic 437
46. Bolile cu transmitere sexuală 443
47. Infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi 460
48. Profilaxia antibiotică în chirurgie 481
49. Tuberculoza 491
50. Infecțiile tractului urinar 505
51. Vaccinuri, toxoizi și alte imunobiologice 515

SECȚIUNEA 9: TULBURĂRI NEUROLOGICE

Barbara G. Wells

52. Boala Alzheimer 523
53. Epilepsia 532
54. Cefaleea: migrena și cefaleea de tip tensional 557
55. Managementul durerii 569
56. Boala Parkinson 587
57. Statusul epileptic 597

SECȚIUNEA 10: TERAPIE NUTRIȚIONALĂ

Cecily V. DiPiro

58. Obezitatea 609
59. Evaluare nutrițională și suport 616

SECȚIUNEA 11: AFECȚIUNI ONCOLOGICE

Cecily V. DiPiro

60. Cancerul mamar 631
61. Cancerul colorectal 645
62. Cancerul pulmonar 657
63. Limfoamele 663
64. Cancerul de prostată 669

SECȚIUNEA 12: AFECȚIUNI OCULARE

Cecily V. DiPiro

65. Glaucomul 681

SECȚIUNEA 13: TULBURĂRI PSIHICE

Barbara G. Wells

66. Tulburarea de anxietate generalizată, tulburarea de panică și tulburarea de stres posttraumatic 689
67. Tulburarea bipolară 707
68. Tulburarea depresivă majoră 724
69. Schizofrenia 743
70. Tulburările ciclului somn-veghe 762
71. Tulburările cauzate de consumul de substanțe 770

SECȚIUNEA 14: AFECȚIUNI RENALE

Cecily V. DiPiro

72. Dezechilibrele acido-bazice 785
73. Insuficiența renală acută 794
74. Boala renală cronică 802
75. Homeostazia electrolitică 816

SECȚIUNEA 15: AFECȚIUNI RESPIRATORII

Terry L. Schwinghammer

76. Rinita alergică 833
77. Astmul bronșic 843
78. Bronhopneumopatia obstructivă cronică 859

SECȚIUNEA 16: AFECȚIUNI UROLOGICE

Cecily V. DiPiro

79. Hiperplazia benignă de prostată 867
80. Disfuncția erectilă 876
81. Incontinența urinară 891

ANEXE

Barbara G. Wells

ANEXA 1. Alergia la medicamente 899
ANEXA 2. Geriatrie 902
ANEXA 3. Afectare hematologică indusă de medicamente 906
ANEXA 4. Afectare hepatică indusă de medicamente 911
ANEXA 5. Afectare pulmonară indusă de medicamente 913
ANEXA 6. Afectare renală indusă de medicamente 921

Index 925

Prefață la ediția în limba engleză

Ediția a zecea a versiunii de buzunar a *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* este concepută în scopul de a oferi practicienilor și studenților informații esențiale, ușor de utilizat, pentru a ghida luarea deciziilor în domeniul terapiei medicamentoase în mediul clinic. Acestea sunt prezentate sub formă de text, tabele, figuri sau algoritmi de tratament. Redactarea concisă, cu ajutorul marcatorilor, facilitează cititorului localizarea și folosirea informațiilor. Autorii au depus toate eforturile pentru a scrie cât mai clar și mai succint posibil.

Corespunzător secțiunilor majore din textul principal, afecțiunile au fost grupate astfel: *Afecțiuni ale oaselor și ale articulațiilor, Boli cardiovasculare, Afecțiuni dermatologice, Boli endocrine, Afecțiuni gastrointestinale, Afecțiuni ginecologice și obstetricale, Afecțiuni hematologice, Boli infecțioase, Tulburări neurologice, Terapie nutrițională, Afecțiuni oncologice, Afecțiuni oculare, Tulburări psihice, Afecțiuni renale, Afecțiuni respiratorii, Afecțiuni urologice*. Reacțiile alergice și alte tulburări induse de medicamente, cum sunt cele hematologice, hepatice, pulmonare și renale sunt prezentate sub formă tabelară, în cinci anexe. O altă anexă, de asemenea în format tabelar, include informații privind managementul farmacoterapiei la vârstnici.

Fiecare capitol este organizat într-o manieră similară, consecventă:

- Definirea stării de boală
- Prezentarea concisă a elementelor de fiziopatologie relevante
- Tablou clinic
- Diagnostic
- Tratament
- Evaluarea rezultatelor terapiei

Secțiunea de tratament poate include obiectivele tratamentului, principii generale de tratament, terapie nefarmacologică, recomandări de alegere a medicamentelor și a dozelor, reacții adverse, considerații farmacocinetice și interacțiuni medicamentoase semnificative. Atunci când sunt necesare informații mai detaliate, cititorul este încurajat să consulte textul principal, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, ediția a zecea.

Speranța noastră sinceră este că studenții și practicienii vor considera acest manual util în eforturile lor continue de a oferi asistență medicală centrată pe pacient.

Barbara G. Wells
Joseph T. DiPiro
Terry L. Schwinghammer
Cecily V. DiPiro

Mulțumiri

Editorii doresc să-și exprime aprecierea sinceră pentru autorii ale căror capitole din ediția a zecea a *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* au servit drept bază pentru această carte. Dedicarea și profesionalismul acestor practicieni remarcabili, profesori și oameni de știință, sunt evidente în fiecare pagină a lucrării, iar numele acestora sunt menționate la sfârșitul fiecărui capitol. De asemenea, suntem recunoscători pentru comentariile cititorilor de-a lungul anilor, care ne-au ajutat să îmbunătățim continuu această carte.

Prefață la ediția în limba română

Numărul mare de medicamente aflate azi pe piață și complexitatea informației privind eficacitatea și siguranța acestora fac deseori dificil managementul terapiei pacientului individual, rezultatele acesteia nefiind întotdeauna cele dorite. Pentru minimizarea riscului de eșec al terapiei, este importantă abordarea pluridisciplinară, în echipă. În prezent, farmacistul este considerat un membru al echipei medicale, fiind responsabil, alături de ceilalți profesioniști, pentru obținerea rezultatelor optime ale terapiei. Farmacistul este capabil, prin competențele sale, să contribuie la creșterea calității și reducerea costurilor asistenței de sănătate La nivel mondial, este promovat rolul farmacistului în optimizarea îngrijirilor de sănătate, prin furnizarea de servicii de management al terapiei.

În acest context, în pregătirea universitară a farmacistului se pune accent și în România, din ce în ce mai mult, pe însușirea cunoștințelor teoretice de farmacoterapie. Însă, pentru ca farmacistul să devină un furnizor de servicii de asistență de sănătate, este necesară dezvoltarea competențelor, în cadrul pregătirii postuniversitare, atât prin rezidențiat și prin programe de educație continuă, cât și prin studiu individual. Accesul la surse de informare obiective este esențial pentru o educație de calitate.

În cadrul Facultății de Farmacie a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca, există o preocupare continuă pentru a pune la dispoziția studenților și rezidenților tratate de farmacoterapie, ghiduri terapeutice și baze de date de specialitate. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* este principala sursă de informare pe care o utilizăm în activitatea didactică cu studenții, la disciplina de Farmacie clinică și Farmacoterapie, precum și cu rezidenții de la specialitatea Farmacie clinică. Atât studenții, cât și farmaciștii rezidenți și-au exprimat în mod repetat nevoia de a avea o sursă de informații utile, actuale, accesibile rapid, în limba română, privind tratamentul principalelor afecțiuni întâlnite în practică, similară *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach.*

Având în vedere dimensiunile impresionante ale acestui tratat de referință, ne-am îndreptat atenția spre versiunea „de buzunar". Împreună cu un grup de tineri farmaciști rezidenți am luat decizia traducerii *Pharmacotherapy Handbook*, ediția a zecea. În scurt timp ni s-au alăturat și alți colegi, astfel încât *Manualul de Farmacoterapie* este rezultatul muncii unei echipe care include cadre didactice ale facultăților de farmacie din țară, farmaciști specialiști în specialitatea farmacie clinică, medici și farmaciști rezidenți.

Le mulțumim tuturor celor care au contribuit la realizarea acestui proiect, cu profesionalism și entuziasm, într-un efort colectiv. De asemenea, mulțumim Editurii PRIOR care a acceptat provocarea noastră și a făcut posibilă traducerea și publicarea cărții.

Ne dorim ca *Manualul de Farmacoterapie* să ajungă la cât mai mulți farmaciști, dar nu numai, ci și la medici și alți profesioniști din domeniul medical interesați de actualizarea cunoștințelor de farmacoterapie. Sperăm să fie un instrument util pentru luarea deciziilor terapeutice adecvate, care să contribuie la evitarea problemelor asociate terapiei medicamentoase, la asigurarea unei terapii optime pentru pacient.

Cu toate eforturile colectivului de redacție, eventuale erori de traducere și adaptare a textului sunt inerente. Ne-ar bucura să le semnalați și, de asemenea, să ne comunicați sugestiile dumneavoastră care pot contribui la îmbunătățirea ediției următoare.

Adina Popa

Terry L. Schwinghammer

CAPITOLUL 1

Guta și hiperuricemia

- *Guta* implică hiperuricemie, atacuri recurente de artrită acută cu cristale de urat monosodic (UMS) în leucocitele lichidului sinovial, depozite de cristale de UMS în țesuturi, în interiorul articulațiilor și în jurul acestora (tofi), boală renală interstițială și nefrolitiază urică.

FIZIOPATOLOGIE

- Acidul uric este produsul final al degradării purinelor. O creștere a uratului la pacienții cu gută poate rezulta în urma supraproducției sau a scăderii excreției acestuia.
- Purinele provin din purinele alimentare, din conversia acizilor nucleici tisulari în nucleotide purinice și din sinteza *de novo* a bazelor purinice.
- Producerea excesivă de acid uric poate fi rezultatul unor anomalii ale sistemelor enzimatice ce reglează metabolismul purinic (de ex., activitatea crescută a fosforibozil pirofosfat sintetazei (*phosphoribosyl pyrophosphate synthetase* – PRPP) sau deficitul hipoxantin-guanin fosforibozil transferazei (*hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase* – HGPRT).
- Supraproducția de acid uric poate fi consecința unei degradări crescute a acizilor nucleici tisulari, ca în cazul afecțiunilor mieloproliferative și limfoproliferative. Medicamentele citotoxice pot crește producția de acid uric din cauza lizei și a degradării materialului celular.
- Purinele alimentare contribuie nesemnificativ la generarea hiperuricemiei în absența dereglărilor în metabolismul sau eliminarea purinelor.
- Două treimi din acidul uric produs zilnic este excretat urinar. Restul de acid uric este eliminat la nivelul tractului gastrointestinal (GI) după degradarea realizată de flora bacteriană colonică. Scăderea excreției urinare la un nivel inferior ratei de producție conduce la hiperuricemie și creșterea cantității de urat sodic.
- Medicamentele care scad clearance-ul renal al acidului uric sunt diureticele, acidul nicotinic, salicilații (<2 g/zi), etanolul, pirazinamida, levodopa, etambutolul, ciclosporina și medicamentele citotoxice.
- Depunerea cristalelor de urat în lichidul sinovial are ca rezultat inflamația, vasodilatația, creșterea permeabilității vasculare, activarea complementului și activitate chemotactică a leucocitelor polimorfonucleare. Fagocitoza cristalelor de urat realizată de leucocite conduce la liză celulară rapidă și eliberarea enzimelor proteolitice în citoplasmă. Reacția inflamatorie rezultată va determina dureri articulare intense, eritem, încălzirea și tumefierea articulației.
- Nefrolitiaza urică apare la 10–25% dintre pacienții cu gută. Factorii predispozanți includ excreția urinară excesivă de acid uric, urina acidă și urina foarte concentrată.
- Nefropatia urică acută duce la insuficiență renală acută, din cauza blocării fluxului urinar consecutiv precipitării masive a cristalelor de acid uric în tubii colectori și uretere. Nefropatia urică cronică este cauzată de depunerile pe termen lung ale cristalelor de urat în parenchimul renal.
- Tofii (depozitele de urat) nu sunt frecvenți și reprezintă complicații tardive ale hiperuricemiei. Aceștia apar cel mai adesea la nivelul bazei degetelor, al bursei olecraniene, la nivelul apofizei stiloidei ulnare, al tendonului lui Ahile, al genunchilor, încheieturilor și mâinilor.

TABLOU CLINIC

- Atacurile acute de gută sunt caracterizate prin durere extremă, cu apariție rapidă, tumefiere și inflamație. Atacul este, de obicei, monoarticular, cel mai adesea afectând prima articulație metatarso-falangiană (podagra), iar apoi, în ordinea frecvenței, căputa, gleznele, călcâiele,

genunchii, încheieturile mâinilor, degetele și coatele. Atacurile apar, de obicei, noaptea, pacientul trezindu-se cu dureri chinuitoare. Articulațiile afectate sunt eritematoase, calde și tumefiate. Febra și leucocitoza sunt obișnuite. Atacurile netratate durează de la 3 la 14 zile, înainte de recuperarea spontană.

- Atacurile acute pot apărea fără a fi provocate sau pot fi precipitate de stres, traumatisme, ingestie de alcool, infecții, intervenții chirurgicale, scăderea bruscă a concentrației serice de acid uric ca urmare a administrării de agenți hipouricemianți și ingestia de medicamente care cresc concentrațiile serice de acid uric.

DIAGNOSTIC

- Diagnosticul definitiv necesită aspirarea de lichid sinovial din articulațiile afectate și identificarea cristalelor intracelulare de UMS monohidrat din leucocitele lichidului sinovial.
- Când aspirarea din articulație nu este posibilă, un diagnostic prezumtiv se bazează pe prezența semnelor și a simptomelor caracteristice, precum și pe răspunsul la tratament.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: combaterea atacului acut de gută, prevenirea atacurilor recurente și prevenirea complicațiilor consecutive depunerii cronice a cristalelor de urat în țesuturi.

ARTRITA GUTOASĂ ACUTĂ (FIG. 1–1)

Terapie nefarmacologică

- Aplicarea locală de gheață este cel mai eficient tratament adjuvant. Suplimentele alimentare (de ex., semințe de in, rizom de țelină) nu sunt recomandate.

Terapie farmacologică

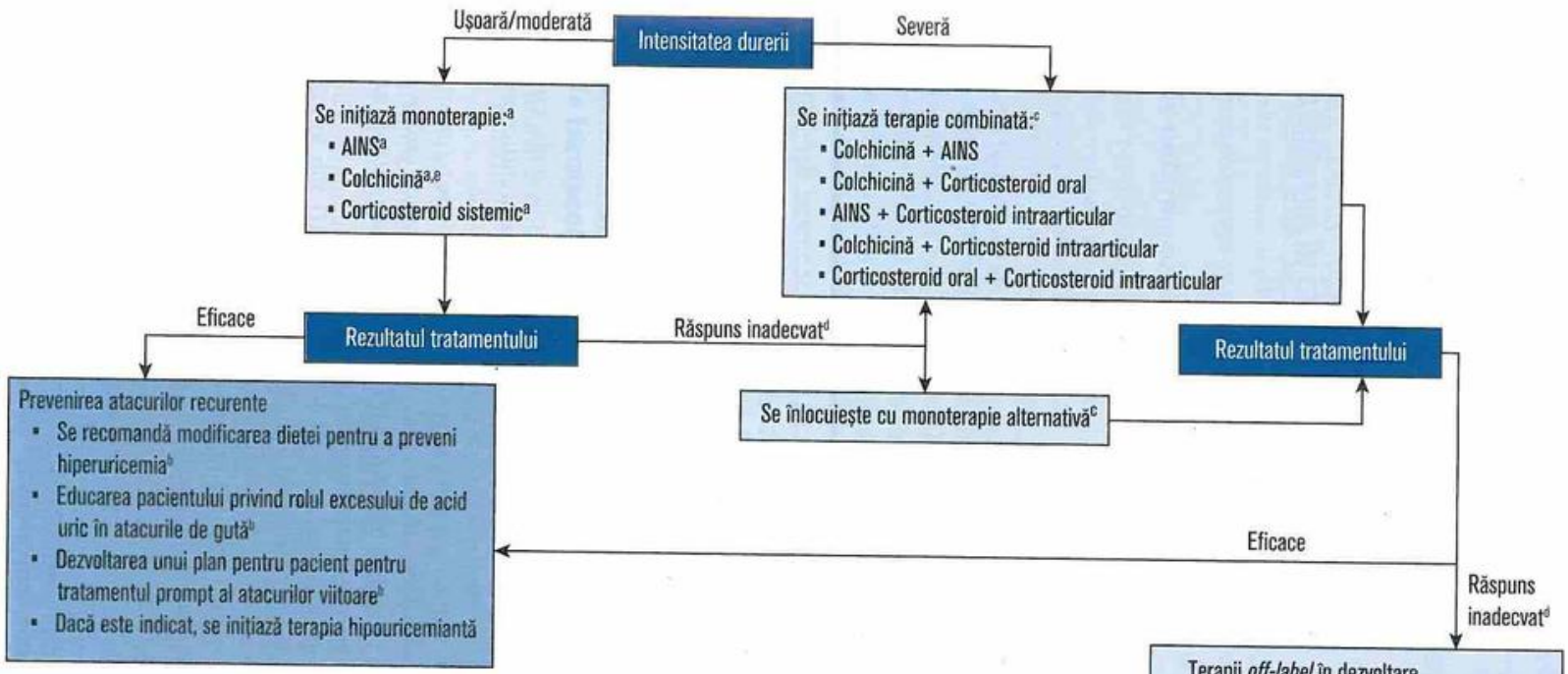
- Cei mai mulți pacienți pot fi tratați cu succes folosind medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), corticosteroizi sau colchicină.

AINS

- AINS prezintă eficacitate excelentă și toxicitate minimă la utilizarea pe termen scurt. Indometacinul, naproxenul și sulindacul sunt aprobate de FDA (*Food and Drug Administration*), pentru tratamentul gutei, dar și alți agenți pot fi eficienți (**Tabelul 1–1**).
- Inițierea tratamentului se face în primele 24 de ore de la începutul atacului și se continuă până la remisiunea completă (de obicei 5–8 zile). După remisiune, poate fi luată în considerare reducerea treptată a dozelor, mai ales când sunt prezente comorbidități, cum ar fi insuficiența renală sau hepatică, care contraindică tratamentul pe termen lung.
- Cele mai frecvente reacții adverse implică tractul GI (gastrită, sângerări și perforații), rinichii (necroză papilară renală și reducerea clearance-ului creatininei [ClCr]), sistemul cardiovascular (creșterea tensiunii arteriale, retenția de fluide și sodiu) și sistemul nervos central (afectarea funcției cognitive, cefalee și amețeli).
- Inhibitorii selectivi de ciclooxigenază-2 (de ex., celecoxib) pot reprezenta o opțiune pentru pacienții care nu pot urma tratament cu AINS neselective, dar raportul beneficiu-risc în criza acută de gută este neclar și trebuie luat în considerare riscul cardiovascular.

CORTICOSTEROIZI

- Eficacitatea corticosteroizilor este echivalentă cu a AINS; pot fi administrați sistemic sau prin injectare intraarticulară (ia.). Terapia sistemică este necesară în cazul în care atacul este poliarticular.
- Strategii de tratament cu **prednisonă** sau **prednisolonă** administrate pe cale orală: (1) 0,5 mg/kg/zi timp de 5–10 zile, urmată de întreruperea bruscă sau (2) 0,5 mg/kg/zi timp de 2–5 zile, urmată de reducerea treptată a dozei timp de 7–10 zile. Reducerea treptată a dozelor este frecvent utilizată pentru a reduce riscul ipotetic de rebound la întreruperea administrării corticosteroizilor.



[a]Nivel de evidențe grad A: Susținut de studii clinice randomizate multiple sau de meta-analize.
[b]Nivel de evidențe grad B: Derivat dintr-un singur studiu randomizat sau studii nerandomizate.
[c]Nivel de evidențe grad C: Consens al experților, studii de caz sau standarde de îngrijire.
[d]„Răspuns inadecvat" – definit ca îmbunătățire a scorului durerii <20% în decurs de 24 de ore sau <50% la ≥24 de ore
[e]Colchicina se recomandă doar dacă este inițiată în mai puțin de 36 de ore de la apariția simptomelor.

FIGURA 1–1. Algoritm de tratament al atacului acut de gută

TABEL 1–1 **Regimuri de dozare a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene orale în tratamentul atacului acut de gută**

Medicament	Doză inițială	Doze uzuale
Etodolac	300 mg de două ori pe zi	300–500 mg de două ori pe zi
Fenoprofen	400 mg de trei ori pe zi	400–600 mg de trei până la de patru ori pe zi
Ibuprofen	400 mg de trei ori pe zi	400–800 mg de trei până la de patru ori pe zi
Indometacin	50 mg de trei ori pe zi	50 mg de trei ori pe zi inițial până durerea este tolerabilă, apoi se reduce rapid până la întrerupere completă
Ketoprofen	75 mg de trei ori pe zi sau 50 mg de patru ori pe zi	50–75 mg de trei sau de patru ori pe zi
Naproxen	750 mg urmat de 250 mg la fiecare 8 ore până la ameliorare	—
Piroxicam	20 mg o dată pe zi sau 10 mg de două ori pe zi	—
Sulindac	200 mg de două ori pe zi	150–200 mg de două ori pe zi timp de 7–10 zile
Celecoxib	800 mg urmat de 400 mg în prima zi, apoi 400 mg de două ori pe zi timp de o săptămână	—

- Ambalajul cu **doze de metilprednisolonă** (*methylprednisolone dose pack*) este un regim cu durata de 6 zile, începând cu 24 mg în prima zi și reducere cu 4 mg/zi în zilele următoare.
- **Triamcinolona acetonid** administrată prin injectare intraarticulară în doze de 20–40 mg poate fi utilizată dacă guta este limitată la una sau două articulații. Corticosteroizii administrați ia. ar trebui utilizați, în general, în asociere cu AINS, colchicină sau cu corticosteroizi sistemici.
- **Metilprednisolona** (corticosteroid cu durată lungă de acțiune) administrată într-o singură injecție intramusculară (im.), urmată de terapia cu corticosteroid pe cale orală, este o altă abordare rezonabilă. Alternativ, poate fi luată în considerare monoterapia cu corticosteroid im. la pacienții cu multiple articulații afectate și care nu pot utiliza terapia orală.
- Utilizarea corticosteroizilor pe termen scurt este, în general, bine tolerată. Se recomandă utilizarea cu prudență la pacienții cu diabet zaharat, cu afecțiuni GI, hemoragice, cardiovasculare sau psihice. Se evită utilizarea pe termen lung din cauza riscului de osteoporoză, de supresie a axei hipotalamo-hipofizo-suparenale, cataractă și atrofie musculară.
- **Hormonul adrenocorticotrop** (*adrenocorticotropic hormone* – ACTH) sub formă de gel 40–80 unități USP (*United States Pharmacopeia*) poate fi administrat im. la fiecare 6 sau 8 ore, timp de 2–3 zile, după care se întrerupe. Se limitează utilizarea pentru pacienții care prezintă contraindicații la terapiile de primă linie (de ex., insuficiență cardiacă, insuficiență renală cronică și antecedente de hemoragii GI) sau pentru pacienții care nu pot utiliza medicamente administrate oral.

COLCHICINA

- **Colchicina** este foarte eficientă în reducerea atacurilor acute de gută; dacă terapia se inițiază în primele 24 de ore de la apariție, aproximativ 2/3 dintre pacienți răspund în decurs de ore. Se recomandă utilizarea doar în primele 36 de ore de la începutul atacului, deoarece probabilitatea de succes scade substanțial dacă inițierea tratamentului este întârziată.
- Colchicina determină reacții adverse GI dependente de doză (greață, vărsături și diaree). Efectele non-GI includ neutropenie și neuromiopatie axonală, care poate fi agravată la pacienții care

utilizează alte medicamente cu efecte adverse musculare (de ex., statine) sau în insuficiența renală. Nu se utilizează concomitent cu glicoproteina-P sau cu inhibitori puternici ai CYP450 3A4 (de ex., claritromicina), deoarece excreția biliară redusă poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de colchicină și la toxicitate. Se utilizează cu precauție în insuficiența renală sau hepatică.

- **Colcrys** este un produs cu colchicină, aprobat de FDA, disponibil sub formă de comprimate de 0,6 mg. Doza recomandată este de 1,2 mg (două comprimate) inițial, urmate de 0,6 mg (un comprimat) o oră mai târziu. Deși nu este un regim aprobat de FDA, ghidurile privind tratamentul gutei ale *American College of Rheumatology* (ACR) sugerează că doza de colchicină de 0,6 mg o dată sau de două ori pe zi poate fi inițiată la 12 ore după administrarea dozei inițiale de 1,2 mg și continuată până la remisiunea episodului acut.

HIPERURICEMIA ÎN GUTĂ

- Atacurile recurente de gută pot fi prevenite prin menținerea unor niveluri scăzute de acid uric, dar aderența la terapia nefarmacologică și farmacologică este redusă.

Terapie nefarmacologică

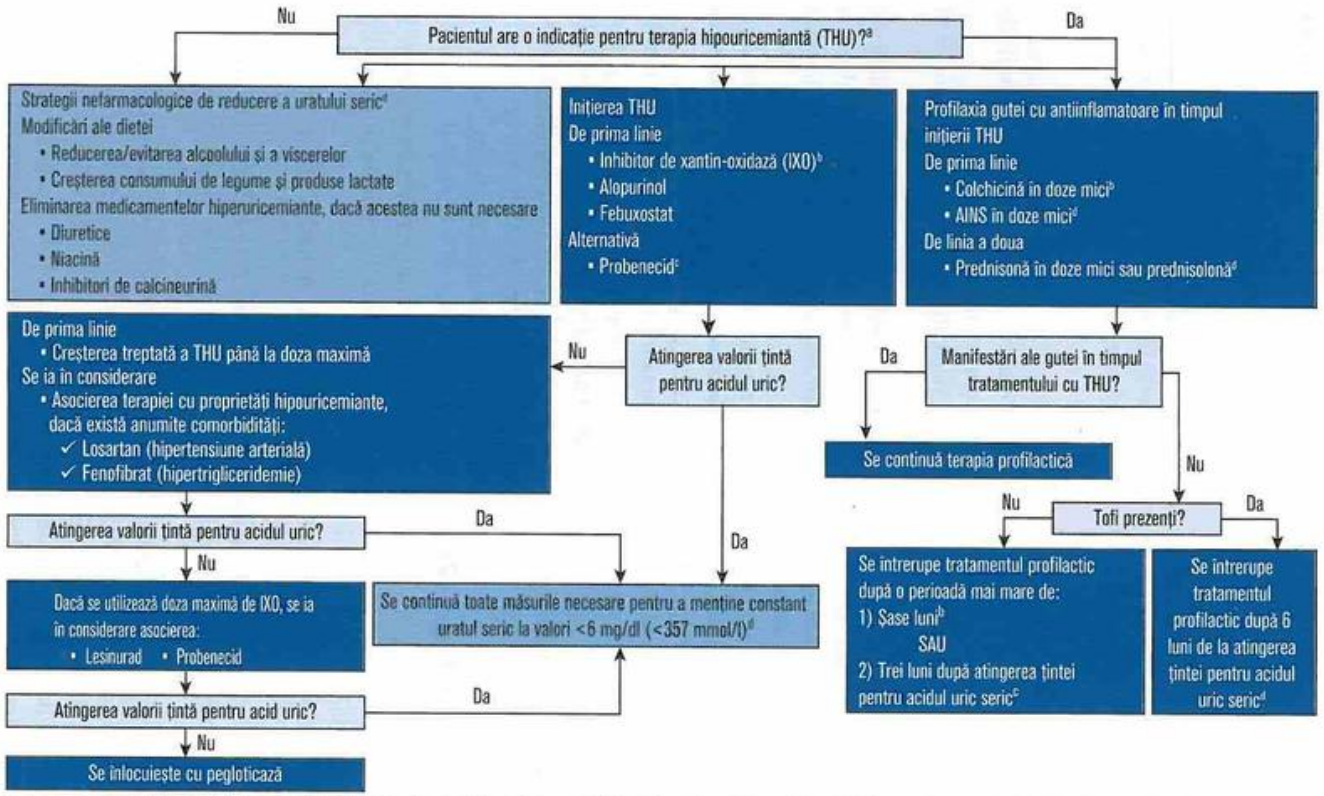
- Educarea pacienților ar trebui să facă referire la caracterul recurent al gutei și la obiectivele modificării stilului de viață și ale dietei, precum și ale terapiei medicamentoase.
- Se promovează pierderea în greutate în cazul tuturor pacienților, prin restricții calorice și exerciții fizice, pentru a crește excreția renală a uratului.
- Limitarea consumului de alcool este importantă, deoarece acesta este corelat cu atacurile de gută. Ghidurile ACR recomandă tuturor pacienților cu gută limitarea consumului de alcool și evitarea oricărui consum de alcool în timpul perioadelor de atacuri frecvente de gută, dar și tuturor pacienților cu boală avansată slab controlată.
- Recomandările dietetice includ limitarea consumului siropului de porumb cu conținut ridicat de fructoză și al alimentelor bogate în purine (viscere și unele fructe de mare) și încurajarea consumului de legume și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi.
- Este necesară evaluarea tratamentului pentru identificarea medicamentelor potențial inutile, care pot crește nivelurile de acid uric. Guta nu reprezintă neapărat o contraindicație pentru utilizarea diureticelor tiazidice în cazul pacienților hipertensivi. Dozele mici de acid acetilsalicilic utilizate în prevenția cardiovasculară pot fi menținute în cazul pacienților cu gută, deoarece acidul acetilsalicilic are un efect neglijabil asupra creșterii acidului uric seric.

Terapie farmacologică (Fig. 1–2)

- După primul atac de gută acută, se recomandă farmacoterapie profilactică dacă pacienții au două sau mai multe atacuri pe an, chiar dacă nivelul seric de acid uric este normal sau doar ușor ridicat. Alte indicații includ prezența tofilor, a bolii renale cronice sau a istoricului de urolitiază.
- Terapia hipouricemiantă poate fi începută în timpul unui atac acut, dacă a fost inițiată profilaxia antiinflamatoare.
- Obiectivul terapiei hipouricemiante este atingerea și menținerea unui nivel al acidul uric sub 6 mg/dl (357 µmol/l), preferabil sub 5 mg/dl (297 µmol/l) dacă semnele și simptomele gutei persistă.
- Hipouricemiantele trebuie prescrise pe termen lung. Nivelul acidului uric seric poate fi redus prin inhibarea sintezei (inhibitori ai xantin-oxidazei) sau prin creșterea excreției renale (uricozurice).
- Se recomandă abordarea în trepte a hiperuricemiei (a se vedea **Fig. 1–2**). Inhibitorii de xantin-oxidază sunt recomandați ca terapie de primă linie; probenecid este un agent uricozuric recomandat ca terapie alternativă pacienților cu contraindicație sau care nu tolerează inhibitorii de xantin-oxidază. În cazurile refractare, se sugerează asocierea unui inhibitor de xantin-oxidază cu un medicament cu proprietăți uricozurice (probenecid, losartan sau fenofibrat). Pegloticaza poate fi utilizată în cazuri severe, în care pacientul nu tolerează sau nu răspunde la alte terapii.

INHIBITORII DE XANTIN-OXIDAZĂ

- Inhibitorii de xantin-oxidază reduc acidul uric prin reducerea conversiei hipoxantinei la xantină și a xantinei la acid uric. Deoarece sunt eficienți atât în cazurile cu supraproducție, cât și în



[a]Indicațiile pentru THU includ: (1) prezența tofilor, (2) ≥2 atacuri de gută pe an, (3) insuficiență renală cronică stadiul 2 sau mai avansată și (4) istoric de urolitiază.
[b]Nivel de evidențe grad A: Susținut de studii clinice randomizate multiple sau de meta-analize.
[c]Nivel de evidențe grad B: Derivat dintr-un singur studiu randomizat sau studii nerandomizate.
[d]Nivel de evidențe grad C: Consens al experților, studii de caz sau standarde de îngrijire.

FIGURA 1–2. Algoritm de tratament al hiperuricemiei în gută

cele cu excreție redusă de acid uric, aceștia sunt cei mai prescriși agenți pentru prevenirea pe termen lung a atacurilor recurente de gută.

- **Alopurinol** scade nivelul acidului uric într-un mod dependent de doză. Ghidurile ACR recomandă o doză inițială de cel mult 100 mg pe zi la pacienții cu funcție renală normală și de cel mult 50 mg pe zi la pacienții cu boală renală cronică (stadiul 4 sau mai avansată) pentru a evita sindromul de hipersensibilitate la alopurinol și pentru a preveni atacurile de gută comune la inițierea terapiei hipouricemiante. Doza trebuie crescută treptat la fiecare 2–5 săptămâni, până la o doză maximă de 800 mg/zi, până la atingerea valorii țintă a acidului uric seric.
- Efectele adverse ușoare ale alopurinolului includ erupție cutanată, leucopenie, tulburări GI, cefalee și urticarie. Reacțiile adverse mai severe includ erupții cutanate severe (necroliză epidermică toxică, eritem multiform sau dermatită exfoliativă) și sindrom de hipersensibilitate la alopurinol, caracterizat prin febră, eozinofilie, dermatită, vasculită și disfuncție renală și hepatică, care apare rar, dar se asociază cu o rată a mortalității de 20%.
- **Febuxostat** (Uloric) reduce, de asemenea, acidul uric seric într-un mod dependent de doză. Doza inițială recomandată este de 40 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută la 80 mg o dată pe zi la pacienții la care nu se ating concentrațiile plasmatice țintă ale acidului uric după 2 săptămâni de tratament. Febuxostat este bine tolerat, cu reacții adverse precum greață, artralgii și creșteri ușoare ale transaminazelor hepatice. Nu este necesară ajustarea dozei de febuxostat în cazul disfuncției hepatice sau renale ușoare sau moderate. Din cauza mobilizării rapide a depozitelor de urat în timpul inițierii tratamentului, se administrează concomitent terapie cu colchicină sau un AINS, cel puțin în primele 8 săptămâni de terapie, pentru a preveni apariția episoadelor acute de gută.

URICOZURICE

- **Probenecid** crește clearance-ul renal al acidului uric prin inhibarea reabsorbției renale post-secretorii la nivelul tubului proximal. Pacienții cu antecedente de urolitiază nu ar trebui să utilizeze uricozurice. Tratamentul cu uricozurice se inițiază cu o doză mică, pentru a evita uricozuria marcată și posibila formare a calculilor. Menținerea fluxului adecvat de urină și alcalinizarea urinei în primele zile de terapie poate, de asemenea, să scadă riscul de formare a calculilor de acid uric.
- Doza inițială de probenecid este de 250 mg de două ori pe zi timp de 1–2 săptămâni, apoi de 500 mg de două ori pe zi timp de 2 săptămâni. Ulterior, doza zilnică se crește cu câte 500 mg la fiecare 1–2 săptămâni, până când se obține un control adecvat sau se atinge o doză maximă de 2 g/zi.
- Reacțiile adverse majore ale probenecidului includ iritație GI, erupții cutanate și hipersensibilitate, precipitarea artritei gutoase acute și formarea de calculi. Contraindicațiile includ funcția renală alterată (ClCr <50 ml/min sau <0,84 ml/s) și producția excesivă de acid uric.
- **Lesinurad** (Zurampic) este un inhibitor selectiv al reabsorbției acidului uric, care inhibă transportorul URAT-1 al acidului uric, un transportor situat la nivelul tubilor renali proximali, crescând, astfel, excreția acidului uric. Este aprobat în terapie combinată cu un inhibitor de xantin-oxidază pentru tratamentul hiperuricemiei asociate cu gută, pentru pacienții în cazul cărora nu s-au atins concentrațiile serice țintă ale acidului uric după monoterapie cu un inhibitor de xantin-oxidază.
- Singura doză aprobată de lesinurad este de 200 mg o dată pe zi, dimineața, împreună cu alimente și apă, în combinație cu un inhibitor de xantin-oxidază. Medicamentul nu ar trebui utilizat în cazul pacienților cu ClCr <45 ml/min.
- Reacțiile adverse ale lesinuradului includ urticarie și creșterea valorilor creatininei serice, ale lipazei și ale creatin-kinazei. Utilizarea este însoțită de o atenționare specială (*black box warning*) privind riscul crescut de insuficiență renală acută, atunci când este utilizat în absența terapiei cu inhibitor de xantin-oxidază.

PEGLOTICAZA

- **Pegloticaza** (Krystexxa) este o uricază recombinantă pegilată, care reduce nivelul acidului uric seric prin transformarea acestuia în alantoină, solubilă în apă. Pegloticaza împiedică hiperuricemia și este indicată la adulți, în cazurile refractare la terapia convențională.
- Doza este de 8 mg administrată în perfuzie iv. cu durată de cel puțin 2 ore, la fiecare 2 săptămâni. Din cauza potențialelor reacții alergice asociate modului de administrare, pacienților

trebuie să li se administreze în prealabil antihistaminice și corticosteroizi. Costul terapiei cu pegloticază este semnificativ mai ridicat decât cel al terapiilor hipouricemiante de primă linie.
- Durata ideală a terapiei cu pegloticază nu a fost determinată. Dezvoltarea anticorpilor anti-pegloticază conduce la pierderea eficacității, ceea ce poate limita durata terapiei eficiente.
- Din cauza limitărilor sale, pegloticaza se utilizează ca tratament de rezervă pentru pacienții cu gută refractară, care nu pot utiliza sau la care au eșuat toate celelalte terapii hipouricemiante.

PROFILAXIA ANTIINFLAMATOARE ÎN TIMPUL INIȚIERII TERAPIEI HIPOURICEMIANTE

- Inițierea terapiei hipouricemiante poate precipita un atac acut de gută, din cauza remodelării depozitelor de cristale de urat în articulații după scăderea rapidă a concentrațiilor acestuia. Terapia antiinflamatoare profilactică este adesea folosită pentru a preveni astfel de atacuri de gută.
- Ghidurile ACR recomandă colchicina, administrată oral, în doze mici (0,6 mg de două ori pe zi) și AINS în doze mici (de ex., naproxen 250 mg de două ori pe zi) ca terapii profilactice de primă linie; există dovezi mai puternice care încurajează utilizarea colchicinei. Pentru pacienții cu tratament profilactic de lungă durată cu AINS, este indicat un inhibitor al pompei de protoni sau altă terapie de suprimare a aciditățiigastrice, pentru a preveni tulburările gastrice induse de AINS.
- Tratamentul cu corticosteroizi în doze mici (de ex., prednisonă ≤10 mg/zi) reprezintă alternativa pentru pacienții cu intoleranță, contraindicație sau lipsa răspunsului la terapia de primă linie. Efectele adverse potențial severe ale terapiei de lungă durată cu corticosteroizi împiedică utilizarea lor ca terapie de primă linie.
- Profilaxia se continuă timp de cel puțin 6 luni sau 3 luni după atingerea nivelului țintă de acid uric seric, alegându-se durata mai lungă. Pentru pacienții cu unul sau mai mulți tofi, se continuă terapia profilactică timp de 6 luni după atingerea nivelului țintă pentru acidul uric seric (**Fig. 1–2**).

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Se verifică nivelul acidului uric seric la pacienții la care se suspectează un atac acut de gută, în special dacă nu este primul episod, și se ia decizia privind începerea profilaxiei. Totuși, atacul acut poate apărea și la concentrații serice normale ale acidului uric.
- În cazul pacienților cu gută acută, se monitorizează ameliorarea durerii articulare, precum și potențialele reacții adverse și interacțiuni medicamentoase ale terapiei. Ameliorarea durerii acute, în cazul unui atac de gută inițial, ar trebui să înceapă în aproximativ 8 ore de la inițierea tratamentului. Remisiunea completă a durerii, a eritemului și a inflamației se produc, în mod obișnuit, în 48–72 de ore.
- În cazul pacienților cărora li se administrează terapie hipouricemiantă se evaluează funcția renală, enzimele hepatice, hemoleucograma completă și electroliții serici la inițierea terapiei. Testele se refac la fiecare 6–12 luni, la pacienții cu tratament de lungă durată.
- În timpul stabilirii dozelor terapiei hipouricemiante, se monitorizează acidul uric seric la fiecare 2–5 săptămâni; după atingerea valorii țintă, acidul uric se monitorizează la fiecare 6 luni.
- Din cauza ratei crescute de comorbidități asociate gutei (diabet, boală renală cronică, hipertensiune arterială, obezitate, infarct miocardic, insuficiență cardiacă și accident vascular cerebral), în cazul prezenței unor niveluri crescute de acid uric sau al gutei ar trebui evaluată cu promptitudine existența bolilor cardiovasculare, pentru a stabili necesitatea instituirii unor măsuri adecvate de reducere a riscului cardiovascular. Clinicienii ar trebui să verifice, de asemenea, dacă există posibile cauze de hiperuricemie care pot fi corectate (de ex., medicamente, obezitate, afecțiuni maligne și abuz de alcool).

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 93, „Gout and Hyperuricemia", autori Michelle A. Fravel, Michael E. Ernst, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 2

Artroza

- *Artroza* (*osteoartrita* – OA) este o boală comună, progresivă, ce afectează în principal articulațiile diartrodiale, care susțin greutatea corpului, și este caracterizată prin distrugerea progresivă a cartilajului articular, formarea de osteofite, durere, limitarea mișcării, deformare și dizabilitate.

FIZIOPATOLOGIE

- *OA primară (idiopatică)*, cel mai comun tip, nu are o cauză cunoscută.
- *OA secundară* este asociată cu o cauză cunoscută, precum traumatisme, tulburări metabolice sau endocrine și anomalii congenitale.
- OA este, de obicei, consecința deteriorării cartilajului articular ca urmare a lezării, suprasolicitării articulațiilor, din cauza obezității sau din alte cauze, sau a instabilității articulare. Afectarea cartilajului stimulează activitatea condrocitelor, în încercarea de a repara leziunile, conducând la creșterea sintezei constituenților matricei cu proliferarea cartilajului articular. Se pierde, astfel, echilibrul normal între resorbția cartilajului și resinteza acestuia, cu distrucție progresivă și dispariția cartilajului.
- Osul subcondral adiacent cartilajului articular suferă modificări patologice și eliberează peptide vasoactive și metaloproteinaze matriceale. Au loc neovascularizare și creșterea permeabilității cartilajului adiacent, procese care contribuie la pierderea cartilajului și la apoptoza condrocitelor.
- Pierderea cartilajului duce la îngustarea spațiului articular, ceea ce determină apariția durerii și deformarea articulațiilor. Cartilajul rămas se înmoaie și apare fibrilare, urmată de pierdere suplimentară a cartilajului și expunerea osului. Se consideră că formarea de os nou cu hipertrofia osului marginal (osteofite) distant de zona de distrucție a cartilajului contribuie la stabilizarea articulațiilor afectate.
- La nivelul capsulei articulare și al membranei sinoviale pot apărea modificări inflamatorii. Prezența cristalelor sau a fragmentelor de cartilaj în lichidul sinovial pot contribui la procesul inflamator. Sunt implicate, de asemenea, interleukina-1, prostaglandina E_2, factorul de necroză tumorală α și oxidul nitric din lichidul sinovial. Modificările inflamatorii determină efuziuni sinoviale și îngroșare.
- Durerea poate fi cauzată de distensia capsulei sinoviale, ca urmare a creșterii volumului lichidului sinovial; microfractură; iritația periostului sau lezarea ligamentelor, a membranei sinoviale sau a meniscului.

TABLOU CLINIC

- Factorii de risc includ vârsta înaintată, obezitatea, sexul feminin, anumite ocupații și activități sportive, istoric de lezare articulară sau intervenție chirurgicală și predispoziția genetică.
- Simptomul predominant este durerea profundă, persistentă la nivelul articulațiilor afectate. Durerea este asociată mișcărilor articulare și se reduce în repaus.
- Articulațiile cel mai frecvent afectate sunt cele interfalangiene distale (IFD) și interfalangiene proximale (IFP) ale mâinii, prima articulație carpometacarpiană, genunchiul, șoldul, coloana cervicală și lombară și prima articulație metatarso-falangiană (MTF) a degetului de la picior.
- Pot apărea limitarea mișcării, rigiditate, crepitații și deformări. Pacienții cu OA la nivelul extremităților inferioare pot raporta slăbiciune sau instabilitate.
- După apariție, rigiditatea articulară durează de obicei mai puțin de 30 de minute și se remite prin mișcare.
- Articulațiile calde, roșii și sensibile sugerează prezența sinovitei inflamatorii.
- Examenul fizic al articulațiilor afectate evidențiază sensibilitate, crepitații și, eventual, mărire în volum. Nodulii Heberden și Bouchard sunt proeminențe osoase (osteofite) ale articulațiilor IFD și IFP.

DIAGNOSTIC

- Diagnosticul se stabilește pe baza istoricului pacientului, pe baza examenului fizic, a rezultatelor examenelor radiologice și a testelor de laborator.
- Criteriile *American College of Rheumatology* pentru clasificarea OA la nivelul șoldului, al genunchilor și al mâinilor includ prezența durerii, modificări osoase la examinare, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) normală și radiologic, osteofite sau îngustarea spațiului articular.
- Pentru diagnostic de OA a șoldului, pacientul trebuie să prezinte durere la nivelul șoldului și două dintre următoarele: (1) VSH mai mică de 20 mm/h (<5,6 μm/s), (2) radiologic osteofite femurale sau acetabulare și/sau (3) radiologic îngustarea spațiului articular.
- Pentru OA a genunchiului, pacientul trebuie să prezinte durere la nivelul genunchiului și radiologic osteofite, împreună cu una dintre următoarele: (1) vârsta peste 50 de ani, (2) redoare matinală cu durată de maximum 30 de minute, (3) crepitații în timpul mișcării, (4) proeminențe osoase, (6) sensibilitate osoasă și/sau (7) senzație de căldură la nivelul articulației.
- VSH poate fi ușor crescută dacă inflamația este prezentă. Factorul reumatoid este negativ. Analiza lichidului sinovial relevă vâscozitate crescută și ușoară leucocitoză (<2 000 leucocite/mm^3 [<2 × 10^9/l]) cu predominanța celulelor mononucleare.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: (1) educarea pacientului, a membrilor familiei și a îngrijitorilor; (2) ameliorarea durerii și a redorii; (3) menținerea sau ameliorarea mobilității articulațiilor; (4) limitarea tulburărilor funcționale și (5) menținerea sau ameliorarea calității vieții.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- Pacientul trebuie educat cu privire la procesul bolii și la extindere, prognostic și opțiuni de tratament. Trebuie promovate consilierea nutrițională, exercițiile fizice și programele de scădere în greutate pentru pacienții supraponderali.
- Terapia fizică – cu tratamente calde sau reci și un program de exerciții – contribuie la menținerea mobilității și reduce durerea și necesarul de analgezice.
- Dispozitivele ortotice și de asistență (bastoane, mergătoare, bretele, cupe pentru călcâie și branțuri) pot fi folosite în timpul exercițiilor fizice sau al activităților zilnice.
- Procedurile chirurgicale (de ex., osteotomie, artroplastie și fuziunea articulației) sunt indicate pentru dizabilități funcționale și/sau dureri severe, care nu răspund la terapia conservatoare.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ (Tabelul 2–1)

Abordare generală

- Terapia medicamentoasă urmărește ameliorarea durerii. O abordare conservatoare este justificată, deoarece OA apare frecvent la vârstnici, care prezintă și alte comorbidități.
- Este necesară o abordare individualizată (**Fig. 2–1** și **2–2**). Se continuă terapia nefarmacologică adecvată la inițierea terapiei medicamentoase.

Artroza șoldului și a genunchiului

- **Paracetamolul** reprezintă tratamentul de primă linie preferat; poate fi mai puțin eficace decât antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), însă prezintă risc mai scăzut de evenimente gastrointestinale (GI) și cardiovasculare grave. Paracetamolul este, în general, bine tolerat, însă hepatotoxicitatea potențial fatală la supradozare este bine documentată. Trebuie evitat în cazul consumatorilor cronici de alcool sau al pacienților cu boală hepatică.
- **AINS neselective** sau **inhibitorii selectivi de ciclooxigenază-2 (COX-2)** (de ex., **celecoxib**) sunt recomandate în cazul ineficienței paracetamolului. AINS neselective determină tulburări GI minore precum greață, dispepsie, anorexie, dureri abdominale, flatulență și diaree la 10 până la 60% dintre pacienți. Pot cauza ulcere gastrice și duodenale și hemoragii prin mecanisme directe (local) sau indirecte (sistemic). Factorii de risc pentru ulcerele induse de AINS și complicațiile acestora (perforații, obstrucție gastrică și hemoragie GI) includ utilizarea AINS pe termen lung, doze crescute, vârsta peste 60 de ani, istoric de ulcer peptic de orice cauză, istoric de consum de alcool și utilizarea concomitentă de glucocorticoizi sau anticoagulante. Opțiunile pentru reducerea riscului GI al AINS neselective includ (1) utilizarea celei mai scăzute doze posibile

TABEL 2–1 Medicamente utilizate în tratamentul artrozei

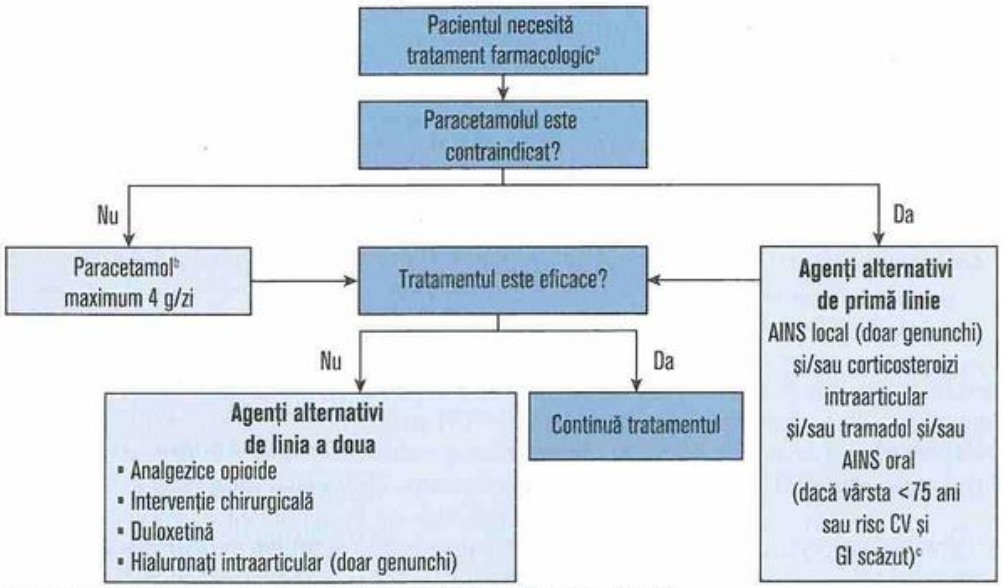
Medicament	Doză inițială	Doze uzuale
Analgezice administrate oral		
Paracetamol	325–500 mg de 3 ori/zi	325–650 mg la fiecare 4–6 ore sau 1 g de 3–4 ori/zi
Tramadol	25 mg dimineața	Se crește doza treptat cu câte 25 mg pentru a atinge o doză de întreținere de 50–100 mg de 3 ori/zi
Tramadol ER	100 mg zilnic	Se crește doza treptat, până la 200–300 mg zilnic
Hidrocodonă/ paracetamol	5 mg/325 mg de 3 ori/zi	2,5–10 mg/325–650 mg de 3 până la de 5 ori/zi
Oxicodonă/ paracetamol	5 mg/325 mg de 3 ori/zi	2,5–10 mg/325–650 mg de 3 până la de 5 ori/zi
Analgezice administrate topic		
Capsaicină 0,025% sau 0,075%		Se aplică pe articulația afectată, de 3 până la de 4 ori/zi
Diclofenac 1% gel		Se aplică 2 sau 4 g local, conform recomandărilor, de 4 ori/zi
Diclofenac 1,3% sistem transdermic		Se aplică un plasture de 2 ori/zi, pe zona care trebuie tratată, conform instrucțiunilor
Diclofenac 1,5% soluție		Se aplică 40 de picături pe genunchiul afectat, aplicând și masând câte 10 picături pe rând. Se repetă în total de 4 ori/zi.
Corticosteroizi administrați intraarticular		
Triamcinolon	5–15 mg pentru fiecare articulație	10–40 mg pentru articulațiile mari (genunchi, șold, umăr)
Acetat de metilprednisolon	10–20 mg pentru fiecare articulație	20–80 mg pentru articulațiile mari (genunchi, șold, umăr)
AINS		
Acid acetilsalicilic (simplu, tamponat, enterosolubil)	325 mg de 3 ori/zi	325–650 mg de 4 ori/zi
Celecoxib	100 mg zilnic	100 mg de 2 ori/zi sau 200 mg zilnic
Diclofenac IR	50 mg de 2 ori/zi	50–75 mg de 2 ori/zi
Diclofenac XR	100 mg zilnic	100–200 mg zilnic
Diflunisal	250 mg de 2 ori/zi	500–750 mg de 2 ori/zi
Etodolac	300 mg de 2 ori/zi	400–500 mg de 2 ori/zi
Fenoprofen	400 mg de 3 ori/zi	400–600 mg de 3–4 ori/zi
Flurbiprofen	100 mg de 2 ori/zi	200–300 mg/zi divizat în 2 până la 4 doze
Ibuprofen	200 mg de 3 ori/zi	1200–3200 mg/zi divizat în 3-4 doze

(continuare)

TABEL 2–1 Medicamente utilizate în tratamentul artrozei (*continuare*)

Medicament	Doză inițială	Doze uzuale
Indometacin	25 mg de 2 ori/zi	Se crește doza treptat, cu 25–50 mg/zi, până se obține controlul durerii, sau doza maximă de 50 mg de 3 ori/zi
Indometacin SR	75 mg SR o dată pe zi	Se poate crește treptat până la 75 mg SR de 2 ori/zi, dacă este necesar
Ketoprofen	50 mg de 3 ori/zi	50–75 mg de 3–4 ori/zi
Meclofenamat	50 mg de 3 ori/zi	50–100 mg de 3–4 ori/zi
Acid mefenamic	250 mg de 3 ori/zi	250 mg de 4 ori/zi
Meloxicam	7,5 mg zilnic	15 mg zilnic
Nabumetonă	500 mg zilnic	500–1000 mg o dată - de 2 ori/zi
Naproxen	250 mg de 2 ori/zi	500 mg de 2 ori/zi
Naproxen sodic	220 mg de 2 ori/zi	220–550 mg de 2 ori/zi
Naproxen sodic CR	750–1000 mg o dată pe zi	500–1500 mg o dată pe zi
Oxaprozin	600 mg zilnic	600–1200 mg zilnic
Piroxicam	10 mg zilnic	20 mg zilnic
Salsalat	500 mg de 2 ori/zi	500–1000 mg de 2–3 ori/zi

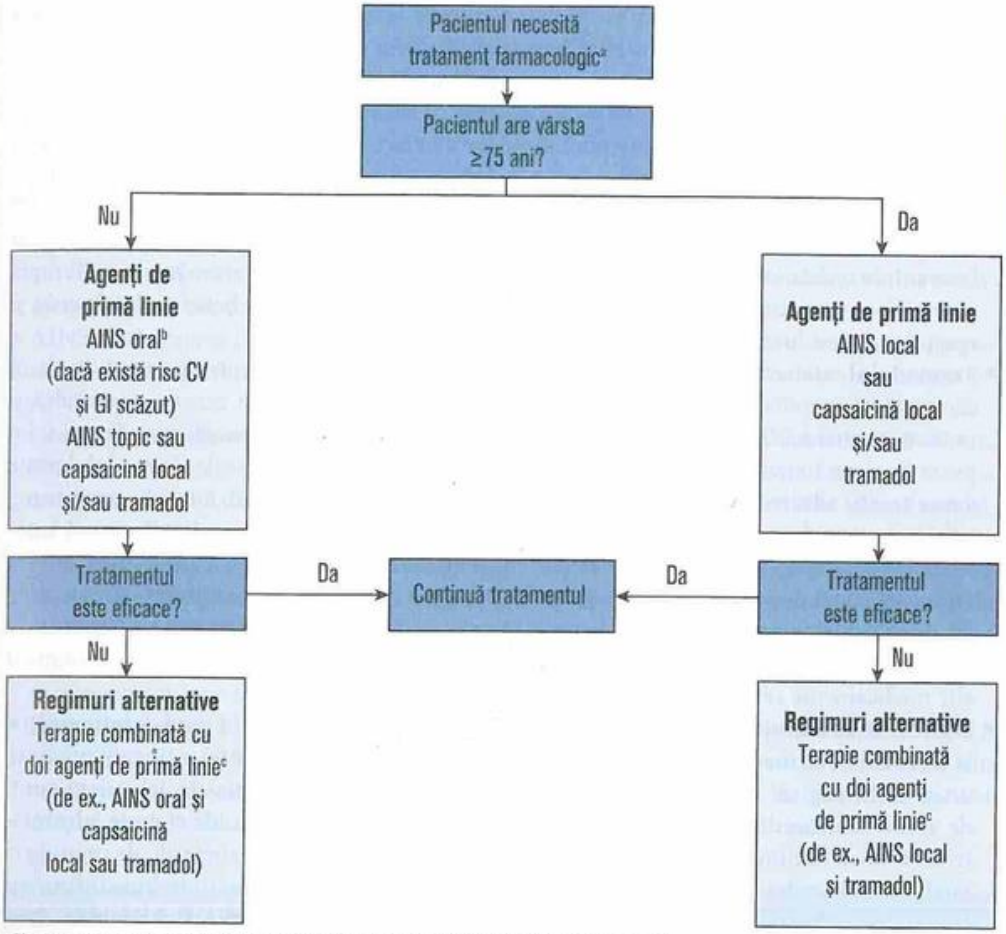
(CR, eliberare controlată [*controlled-release*]; ER, eliberare prelungită [*extended-release*]; EI, eliberare imediată [*immediate-release*]; SR, eliberare susținută [*sustained-release*]; XR, eliberare prelungită [*extended-release*])



[a]Alegerea unui tratament trebuie să țină cont de caracteristicile specifice ale pacientului.
[b]Pacientul trebuie consiliat cu privire la toate produsele ce conțin paracetamol.
[c]Atunci când se utilizează pentru managementul cronic al OA, trebuie avută în vedere asocierea unui IPP.

(CV, cardiovascular; GI, gastrointestinal; AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; IPP, inhibitor al pompei de protoni)

FIGURA 2–1. Recomandări de tratament pentru artroza șoldului și a genunchiului



[a]Alegerea unui tratament trebuie să țină cont de caracteristicile specifice ale pacientului.
[b]Atunci când se utilizează pentru managementul cronic al OA, trebuie avută în vedere asocierea unui IPP.
[c]Nu ar trebui să se asocieze AINS locale cu AINS orale.

(CV, cardiovascular; GI, gastrointestinal; AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; IPP, inhibitor al pompei de protoni)

FIGURA 2–2. Recomandări de tratament pentru artroza mâinii

sau doar la nevoie, (2) utilizarea de misoprostol administrat de patru ori pe zi împreună cu AINS, (3) utilizarea zilnică de inhibitor de pompă de protoni (IPP) sau o doză standard de antagonist al receptorilor H_2 concomitent cu AINS.

- Inhibitorii COX-2 prezintă un risc mai scăzut pentru evenimente adverse GI decât AINS neselective, dar acest avantaj nu mai poate fi susținut după 6 luni de tratament și este redus semnificativ la pacienții care utilizează acid acetilsalicilic. Atât AINS neselective, cât și cele selective sunt asociate cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare (hipertensiune arterială, AVC, IM și deces).
- AINS pot cauza, de asemenea, afecțiuni renale, hepatită, reacții de hipersensibilitate, erupții cutanate și tulburări SNC de tipul somnolență, amețeli, cefalee, depresie, confuzie și tinitus. Toate AINS neselective inhibă producția de tromboxan dependentă de COX-1 în trombocite, crescând astfel riscul de hemoragii. Trebuie evitată utilizarea AINS în ultima parte a sarcinii, din cauza riscului de închidere prematură a canalului arterial. Cele mai grave interacțiuni medicamentoase potențiale includ utilizarea de AINS concomitent cu litiu, warfarină, hipoglicemiante orale, metotrexat, antihipertensive, IECA, β-blocante și diuretice.
- **AINS topice** sunt recomandate pentru artroza genunchiului dacă paracetamolul este ineficient și sunt preferate în locul AINS orale la pacienții cu vârsta >75 de ani. AINS locale oferă o ameliorare similară a durerii, cu mai puține evenimente adverse GI decât AINS orale, dar pot fi asociate cu evenimente adverse la locul administrării (de ex., piele uscată, prurit și erupții cutanate). Pacienții care utilizează produse topice ar trebui să evite AINS orale pentru a minimiza riscul de reacții adverse cumulate.

- **Injecțiile intraarticulare (ia.) cu corticosteroizi** sunt recomandate pentru OA șoldului și a genunchiului, când efectele analgezice ale paracetamolului sau ale AINS sunt nesatisfăcătoare. Acestea pot oferi o ameliorare excelentă a durerii, în special atunci când este prezentă efuziunea articulară. Injecțiile pot fi administrate concomitent cu analgezice orale pentru un control suplimentar al durerii. După aspirația aseptică a efuziunii și injectarea corticosteroizilor, ameliorarea inițială a durerii poate să apară în decurs de 24 până la 72 de ore; maximul efectului apare după 7–10 zile și durează 4–8 săptămâni. Reacțiile adverse locale pot include infecție, osteonecroză, ruptura tendonului și atrofia tegumentului la locul injectării. Injecțiile nu se administrează mai frecvent de o dată la 3 luni, pentru a reduce la minimum reacțiile adverse sistemice. Terapia sistemică cu corticosteroizi nu este recomandată în OA, dată fiind lipsa beneficiului dovedit și reacțiile adverse binecunoscute la utilizarea pe termen lung.
- **Tramadolul** este recomandat pentru OA șoldului și a genunchiului pentru pacienții în cazul cărora dozele recomandate de paracetamol și AINS topice au fost ineficace, care nu sunt candidați potriviți pentru AINS orale și care nu pot să primească corticosteroizi intraarticular. Tramadolul poate fi asociat tratamentului parțial eficace cu paracetamol sau cu AINS orale. Tramadolul poate cauza reacții adverse asemănătoare opioidelor, precum greață, vărsături, amețeli, constipație, cefalee și somnolență. Cu toate acestea, tramadolul nu este asociat cu sângerări GI, care să amenințe viața, evenimente cardiovasculare sau insuficiență renală. Cel mai grav eveniment advers este reprezentat de convulsii. Tramadolul este clasificat ca o substanță controlată de Categorie IV (SUA), din cauza potențialului de dependență, adicție și deturnare. Există risc crescut de apariție a sindromului serotoninergic atunci când tramadolul este administrat concomitent cu alte medicamente serotoninergice, inclusiv duloxetină.
- **Opioidele** ar trebui luate în considerare la pacienții care nu răspund în mod corespunzător la terapiile nefarmacologice și la cele farmacologice de primă linie. Pacienții care prezintă un risc chirurgical crescut și nu pot fi supuși intervenției de artroplastie articulară sunt, de asemenea, candidați pentru terapia cu opioide. Analgezicele opioide trebuie administrate în doza minimă eficace și cea mai scăzută cantitate necesară. Asocierile de opioide și medicamente sedative trebuie evitate ori de câte ori este posibil. Pacienții trebuie informați cu privire la modul de utilizare, depozitare și distrugere a medicamentelor opioide. Preparatele cu eliberare susținută oferă, de obicei, un control mai bun al durerii pe parcursul zilei. Reacțiile adverse frecvente includ greață, somnolență, constipație, uscăciunea gurii și amețeală. Dependența de opioide, adicția, toleranța, hiperalgezia și problemele legate de traficul cu medicamente pot fi întâlnite în cazul tratamentului pe termen lung.
- **Duloxetina** poate fi utilizată ca tratament adjuvant pentru pacienții cu răspuns parțial la analgezicele de primă linie (paracetamol, AINS orale). Poate fi un medicament de linia a doua de preferat pentru pacienții cu durere artroza neuropată și musculo-scheletală. Reducerea durerii apare după aproximativ 4 săptămâni de terapie. Duloxetina poate cauza greață, uscăciunea gurii, constipație, anorexie, oboseală, somnolență și amețeli. Evenimente grave rare includ sindromul Stevens-Johnson și insuficiența hepatică. Utilizarea concomitentă cu alte medicamente care cresc concentrația de serotonină (inclusiv tramadol) crește riscul de sindrom serotoninergic.
- **Acidul hialuronic ia.** (hialuronat de sodiu) nu este recomandat de rutină, deoarece injecțiile au arătat un beneficiu limitat pentru OA genunchiului și nu s-au demonstrat beneficii în cazul artrozei șoldului. Injecțiile sunt de obicei bine tolerate, dar au fost raportate inflamația acută a articulațiilor, efuziune, rigiditate și reacții cutanate locale (de ex., erupții cutanate, echimoze sau prurit). Preparatele intraarticulare și regimurile de administrare pentru durerea artrozei genunchiului includ:

✓ **Hialuronat cross-linkat 30 mg/3 ml (Gel-One)** injecție unică
✓ **Hialuronan 30 mg/2 ml** (Orthovisc) o dată pe săptămână, trei injecții
✓ **Hialuronan 88 mg/4 ml** (Monovisc) injecție unică
✓ **Polimeri hylan 16 mg/2 ml** (Synvisc) o dată pe săptămână, trei injecții
✓ **Polimeri hylan 48 mg/6 ml** (Synvisc-One) injecție unică
✓ **Hialuronat de sodiu 20 mg/2 ml** (Hyalgan) o dată pe săptămână, cinci injecții
✓ **Hialuronat de sodiu 20 mg/2 ml** (Euflexxa) o dată pe săptămână, trei injecții
✓ **Hialuronat de sodiu 25 mg/2,5 ml** (Supartz FX) o dată pe săptămână, cinci injecții
✓ **Hialuronat de sodiu 25 mg/2,5 ml** (GenVisc 850) o dată pe săptămână, cinci injecții

- **Glucozamina şi/sau condroitina** şi **revulsivele topice** (de ex., **salicilat de metil, salicilat de trolamină**) nu prezintă o eficacitate uniformă pentru durerea de şold şi genunchi şi nu sunt opţiuni de tratament preferate. Reacţiile adverse ale glucozaminei sunt uşoare şi includ flatulenţă, meteorism şi crampe abdominale; nu se utilizează la pacienţii cu alergii la crustacee. Cea mai frecventă reacţie adversă a condroitinei este greaţa.

Artroza mâinii

- **AINS locale** reprezintă o opţiune de primă linie pentru atroza mâinii. Diclofenacul topic are eficacitate similară cu ibuprofenul şi diclofenacul administrate oral, prezintă mai puţine evenimente adverse GI, dar au fost raportate anumite efecte la locul de administrare.
- **AINS orale** reprezintă un tratament alternativ de primă linie pentru pacienţii care nu pot tolera reacţiile adverse cutanate sau la care nu s-a obţinut o ameliorare adecvată a durerii cu AINS topice.
- **Crema cu capsaicină** reprezintă un tratament de primă linie alternativ, demonstrând o ameliorare modestă a durerii. Reprezintă o opţiune rezonabilă pentru pacienţii care nu pot urma tratament cu AINS orale. Pentru a asigura eficacitatea, capsaicina trebuie utilizată în mod regulat, iar pentru instalarea efectului pot fi necesare până la 2 săptămâni. Reacţiile adverse sunt în principal locale, cu o treime dintre pacienţi manifestând arsuri, înţepături şi/sau eritem care, de obicei, dispar la administrare repetată. Pacienţii trebuie avertizaţi să evite contactul cremei cu ochii sau gura şi să se spele pe mâini după administrare. Se recomandă administrarea cremei, a gelului sau a loţiunii de patru ori pe zi, dar administrarea de două ori pe zi poate îmbunătăţi aderenţa pe termen lung, cu o ameliorare adecvată a durerii.
- **Tramadolul** este un tratament de primă linie alternativ şi reprezintă o alegere rezonabilă pentru pacienţii care nu răspund la terapia topică şi care nu sunt candidaţi pentru AINS orale din cauza riscului GI, cardiovascular sau renal crescut. Tramadolul poate fi, de asemenea, asociat terapiei parţial eficace cu paracetamol, terapiei topice sau celei cu AINS orale.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Pentru a monitoriza eficacitatea, se evaluează durerea iniţială folosind o scală analogică vizuală şi se apreciază gradul de mobilitate al articulaţiilor afectate cu flexie, extensie, abducţie sau adducţie.
- În funcţie de articulaţia afectată/articulaţiile afectate, măsurarea rezistenţei la prindere şi a timpului de mers pe o distanţă de aproximativ 15 m poate ajuta la evaluarea artrozei mâinilor şi a şoldului/genunchiului.
- Radiografiile iniţiale permit evaluarea gradului de afectare a articulaţiei şi monitorizarea evoluţiei bolii sub tratament.
- Alte măsuri includ evaluarea globală a clinicianului, bazată pe istoricul activităţilor şi al limitărilor cauzate de OA, Indexul de Artroză al Universităţilor de Vest Ontario şi McMaster (*Western Ontario and McMaster Universities Arthrosis Index*), Chestionarul Stanford de Evaluare a Stării de Sănătate (*Stanford Health Assessment Questionnaire*) şi urmărirea utilizării de analgezice sau AINS.
- Pacienţii trebuie întrebaţi despre reacţiile adverse la medicamente. Se monitorizează efectele asociate utilizării medicamentelor, cum ar fi erupţii cutanate, cefalee, somnolenţă, creştere în greutate sau hipertensiune arterială indusă de AINS.
- Se determină valorile iniţiale ale creatininei serice, profilul hematologic şi transaminazele serice, determinări care se repetă la intervale de 6–12 luni, pentru a identifica toxicitatea specifică renală, hepatică, GI sau la nivelul măduvei osoase.

Pentru informaţii mai detaliate, a se vedea Capitolul 90, „Osteoarthritis", autori Lucinda M. Buys şi Sara A. Wiedenfeld, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Osteoporoza

CAPITOLUL 3

- *Osteoporoza* este o afecțiune osoasă caracterizată prin densitate osoasă scăzută, deteriorarea structurii osoase și compromiterea rezistenței osoase, predispunând la fracturi.

FIZIOPATOLOGIE

- Pierderea osoasă apare atunci când resorbția depășește formarea, de obicei ca urmare a intensificării turnover-ului osos când numărul sau adâncimea siturilor de resorbție osoasă depășesc cu mult capacitatea osteoblastelor de a forma masă osoasă nouă. Accelerarea turnover-ului osos poate duce la formarea de oase imature, inadecvat mineralizate.
- Atât în cazul bărbaților, cât și în cazul femeilor, pierderea de masă osoasă începe în a treia sau a patra decadă de viață, din cauza încetinirii proceselor osteo-formatoare. Deficitul de estrogeni în menopauză crește activitatea osteoclastelor, intensificând resorbția osoasă, în defavoarea formării de os nou. Bărbații prezintă un risc mai scăzut de a dezvolta osteoporoză și fracturi osteoporotice, datorită oaselor mai mari, masei osoase de vârf mai mari, creșterii grosimii oaselor cu înaintarea în vârstă, numărului mai redus de căderi și speranței de viață mai mici. La bărbați, osteoporoza este rezultatul îmbătrânirii sau a unor cauze secundare.
- Osteoporoza asociată vârstei are drept cauze deficite hormonale, de calciu și de vitamina D, care determină o creștere a turnover-ului osos și o scădere a formării osteoblastelor.
- Osteoporoza iatrogenă poate fi cauzată de utilizarea corticosteroizilor sistemici, a terapiei de substituție cu hormoni tiroidieni, a antiepilepticelor (de ex., fenitoină și fenobarbital), a medroxiprogesteronului acetat suspensie injectabilă etc.

TABLOU CLINIC

- Mulți pacienți nu știu că au osteoporoză și se prezintă la medic doar în urma unei fracturi. Fracturile pot apărea în urma unor activități diverse, precum aplecări, ridicări de greutăți, căderi sau independent de orice activitate.
- Cele mai frecvente fracturi implică vertebrele, femurul proximal și radiusul distal (articulația radiocarpiană sau fractură Colles). Fracturile vertebrale pot fi asimptomatice sau însoțite de durere de spate moderată spre severă, care radiază în membrul inferior. Durerea scade în intensitate după 2 până la 4 săptămâni, dar poate persista o durere reziduală. Fracturi vertebrale multiple pot duce la o scădere în înălțime și, uneori, la curbarea coloanei vertebrale (cifoză sau lordoză).
- Pacienții cu fracturi nevertebrale se prezintă frecvent cu durere intensă, edem și reducerea funcționalității și mobilității la locul fracturii.

DIAGNOSTIC

- OMS a creat instrumentul FRAX, care folosește următorii factori de risc pentru a calcula procentual probabilitatea de apariție a fracturii în următorii 10 ani: vârstă, rasă/etnie, sex, fracturi de fragilitate anterioare, istoric de fractură de șold parentală, indice de masă corporală, utilizarea de glucocorticoizi, fumat activ, consum de alcool (minimum 30–40 g zilnic), artrită reumatoidă și anumite cauze secundare, și, opțional, densitatea mineral-osoasă (DMO) la nivelul colului femural sau a osului coxal.
- Calculatorul Garvan utilizează patru factori de risc (vârstă, sex, fractură cauzată de traume minore și căderi) și, opțional, DMO. Acesta calculează riscul estimat pe 5 și 10 ani de orice fractură osteoporotică majoră și de șold. Acest instrument corectează anumite dezavantaje ale FRAX, pentru că include căderile și numărul de fracturi anterioare, dar exclude alți factori de risc.
- Examenul fizic relevă durere la nivel osos, modificări posturale (de ex., cifoză) și reducerea înălțimii (> 3,8 cm [1,5 in]).
- Teste de laborator: hemoleucogramă completă, creatinină, azot ureic sanguin, calciu, fosfor, electroliți, fosfatază alcalină, albumină, TSH, testosteron total (pentru bărbați), 25-OH-vitamină D și concentrația urinară de calciu și fosfor pe 24 de ore.

- Măsurarea DMO centrală (șold și coloană) prin absorbțiometrie dual cu raze X (DEXA) este standardul pentru diagnostic. Măsurătorile în zone periferice (antebraț, călcâi și deget) cu DEXA sau ecografie cantitativă sunt utilizate doar pentru screening și pentru a stabili necesitatea unor evaluări viitoare.
- Scorul T compară DMO al pacientului cu media DMO a unui adult tânăr sănătos (cu vârsta cuprinsă între 20 și 29 de ani), de același sex, referința fiind populația de rasă albă. Scorul T reprezintă numărul de deviații standard de la media populației de referință.
- Diagnosticul de osteoporoză se bazează pe fracturile cauzate de traumatisme minore sau pe DEXA la nivelul colului femural, al șoldului și/sau al coloanei vertebrale, utilizând pragurile scorului T stabilite de OMS. Scorul T pentru o masă osoasă normală este mai mare de -1, între -1 și -2,4 pentru masa osoasă scăzută (osteopenie) și sub -2,5 pentru osteoporoză scorul T.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: scopul principal în tratamentul osteoporozei este prevenția. Optimizând masa osoasă de vârf în tinerețe se reduce riscul apariției osteoporozei. După instalarea osteopeniei sau a osteoporozei, obiectivul constă în stabilizarea sau îmbunătățirea masei osoase și a rezistenței și prevenirea fracturilor. În cazul pacienților cu fracturi osteoporotice, se urmărește reducerea durerii și a deformării, îmbunătățirea funcționalității, reducerea căderilor și a fracturilor și îmbunătățirea calității vieții.
- **Figura 3–1** oferă un algoritm de management al osteoporozei pentru femeile în postmenopauză și pentru bărbații cu vârstă peste 50 de ani.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

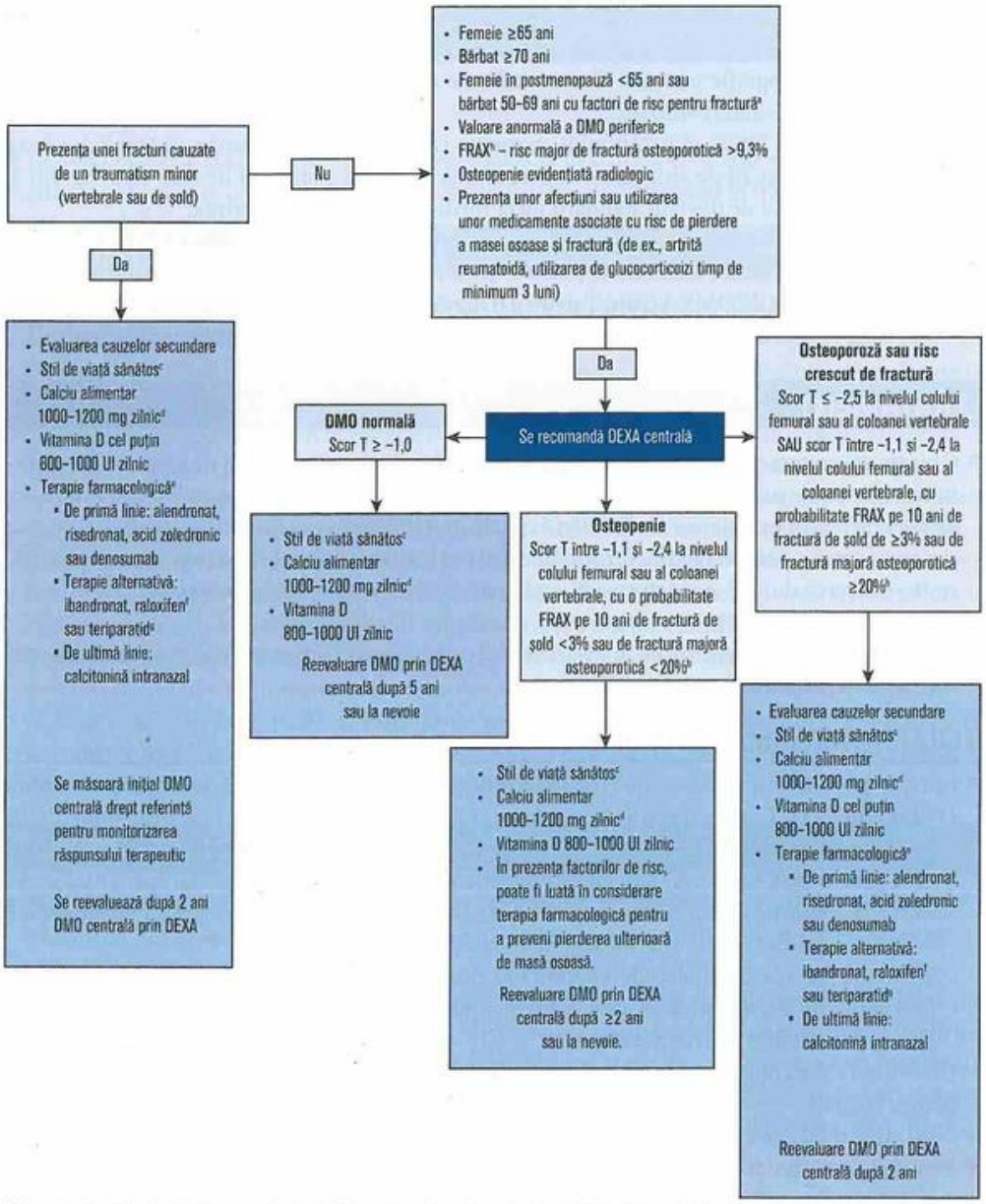
- Întreaga populație ar trebui să aibă o dietă echilibrată, cu un aport adecvat de **calciu** și **vitamina D** (**Tabelul 3–1**). Este de preferat ca necesarul zilnic de calciu să fie asigurat prin alimentație.
  - ✓ Se poate calcula cantitatea de calciu dintr-o porție a unui produs alimentar prin adăugarea unui zero la procentul din doza zilnică recomandată, care apare pe etichetele produselor alimentare. O porție de lapte (8 oz sau 240 ml) conține 30% din cantitatea zilnică recomandată de calciu; este echivalentul a 300 mg de calciu pe porție.
  - ✓ Pentru a calcula cantitatea de vitamină D dintr-o porție de mâncare, se înmulțește cu 4 procentul din doza zilnică recomandată menționată pe etichetă. De exemplu, 20% vitamină D = 80 UI (unități internaționale).
- Consumul de alcool nu ar trebui să depășească 10–20 g pe zi pentru femei și 20–30 g pe zi pentru bărbați.
- Ideal, aportul de cafeină ar trebui limitat la cel mult 2 căni de cafea pe zi.
- Renunțarea la fumat contribuie la optimizarea masei osoase de vârf, la minimizarea pierderii osoase cu reducerea consecutivă a riscului de fracturi.
- Exercițiile fizice aerobice de susținere folosind greutatea corporală și cele de întărire a musculaturii pot reduce riscul de căderi și fracturi prin îmbunătățirea forței musculare, a coordonării, a echilibrului și a mobilității.
- Programele multifactoriale de prevenire a căderilor pot reduce căderile, fracturile și apariția altor leziuni, diminuând numărul de internări în spital sau în centrele de îngrijire.
- Vertebroplastia și cifoplastia implică injectarea de ciment în vertebrele fracturate pentru pacienții cu durere debilitantă ca urmare a fracturilor de compresiune. Procedurile pot reduce durerea la unii pacienți, dar pot fi, de asemenea, asociate cu complicații.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

TERAPIE ANTIRESORBTIVĂ

Suplimentare cu calciu

- În general, **calciul** menține sau îmbunătățește DMO, dar eficacitatea sa este mai scăzută comparativ cu a altor terapii. A fost demonstrată prevenirea fracturilor doar în cazul administrării concomitente de vitamină D. Deoarece cantitatea de calciu absorbită scade cu creșterea dozei, se recomandă ca doza maximă de calciu elemental, administrată o dată, să nu depășească 600 mg.



[a]Factori majori de risc clinic pentru fractură: fumător activ, greutate corporală scăzută sau indice de masă corporală scăzut, antecedente de osteoporoză/fractură cauzată de traumatism minor la o rudă de gradul întâi, antecedente personale de fractură la vârstă adultă (după 50 de ani), consum excesiv de alcool.

[b]FRAX = instrumentul OMS de evaluare a riscului de fractură

[c]Stilul de viață adecvat pentru menținerea sănătății sistemului osos include renunțarea la fumat, limitarea consumului de alcool, o dietă echilibrată cu aport adecvat de calciu și vitamina D, exerciții fizice de susținere a greutății corporale și de rezistență și prevenirea căderilor.

[d]De preferat, calciu alimentar. Dacă dieta este inadecvată, acesta se suplimentează la nevoie.

[e]Uneori, bărbații cu hipogonadism primesc și tratament de substituție cu testosteron; uneori, femeile cu simptome de menopauză primesc terapie hormonală în doze mici, pentru o perioadă scurtă de timp.

[f]Raloxifenul poate fi alternativa adecvată pentru femeile cu risc crescut de cancer de sân.

[g]Teriparatidul poate fi considerat opțiune de primă linie la pacienții cu risc foarte crescut de fractură (de ex., scor T < –3,5 sau multiple fracturi cauzate de traumatisme minore) sau la pacienții care nu tolerează alte medicamente.

(DMO, densitate minerală osoasă; DEXA, absorbțiometrie dual cu raze X)

FIGURA 3–1. Algoritm de management al osteoporozei pentru femeile în postmenopauză și pentru bărbații cu vârstă peste 50 de ani

TABEL 3–1 Necesarul zilnic de calciu și vitamina D din alimentație și dozele maxime

Categorii de pacienți și vârstă	Calciu elemental (mg)	Doza maximă de calciu (mg)	Vitamina D (UI)[a]	Doza maximă de vitamina D (UI)
Sugari				
Nou-născut până la 6 luni	200	1000	400	1000
6–12 luni	260	1500	400	1500
Copii				
1–3 ani	700	2500	600	2500
4–8 ani	1000	2500	600	3000
9–18 ani	1300	3000	600	4000
Adulți				
19–50 ani	1000	2500	600[b]	4000
51–70 ani (bărbați)	1000	2000	600[b]	4000
51–70 ani (femei)	1200	2000	600[b]	4000
>70 ani	1200	2000	800[b]	4000

(UI, unități internaționale)

[a]Alte ghiduri recomandă ca aportul să asigure o concentrație de 25-OH-vitamină D mai mare de 30 ng/ml (µg/l; >75 nmol/l), care depășește ținta stabilită de Institutul de Medicină din SUA (*Institute of Medicine*), respectiv 20 ng/ml (µg/l; >50 nmol/l).

[b]Ghidul din 2014 al *National Osteoporosis Foundation*, SUA, recomandă un aport de 400–800 UI pentru adulții cu vârstă <50 ani și de 800–1000 UI pentru adulții cu vârstă ≥50 ani.

- **Carbonatul de calciu** este sarea de elecție deoarece conține cea mai mare concentrație de calciu elemental (40%) și are un cost scăzut. Ar trebui administrat în timpul meselor, deoarece absorbția este crescută în mediu acid.
- **Citratul de calciu** (21% calciu) are o absorbție independentă de mediul acid, nefiind necesară administrarea în timpul meselor. Are mai puține reacții adverse gastrointestinale (GI) (de ex., flatulență) comparativ cu carbonatul de calciu.
- **Fosfatul tricalcic** conține 38% calciu, dar complexul calciu-fosfat poate împiedica absorbția calciului. Poate fi util în cazul pacienților cu hipofosfatemie care nu se corectează prin creșterea aportului alimentar.
- Cea mai frecventă reacție adversă este constipația; aceasta poate fi combătută printr-un aport crescut de apă, fibre alimentare (administrate separat de calciu) și activitate fizică. Carbonatul de calciu poate produce flatulență sau tulburări gastrice. Calciul produce rar calculi renali.
- Calciul poate scădea absorbția unor medicamente administrate pe cale orală, incluzând fierul, tetraciclinele, chinolonele, bifosfonații și hormonii tiroidieni.

Suplimentare cu vitamină D

- Suplimentarea cu **vitamină D** crește absorbția intestinală a calciului și DMO; poate reduce căderile și fracturile.
- Suplimentarea se face, de obicei, cu colecalciferol (vitamina D_3) administrat zilnic, un produs care se eliberează fără prescripție medicală. Pentru tratamentul de substituție și de întreținere, se pot utiliza doze mai mari de ergocalciferol (vitamina D_2) eliberat pe bază de prescripție medicală, administrat săptămânal, lunar sau trimestrial.
- Necesarul zilnic recomandat în **Tabelul 3–1** ar trebui obținut din alimentație și suplimente, cu scopul de a atinge o concentrație plasmatică de 20–30 ng/ml (50–75 nmol/l) de 25-OH-vitamina D.
- Deoarece timpul de înjumătățire al vitaminei D este de aproximativ 1 lună, este recomandată verificarea concentrației de vitamină D după 3 luni de tratament.

Bifosfonați

- Bifosfonații (**Tabelul 3–2**) inhibă resorbția osoasă. Sunt încorporați în țesutul osos, ceea ce determină un timp de înjumătățire terminal de până la 10 ani.

TABEL 3–2 Medicamente utilizate în tratamentul și prevenirea osteoporozei

Medicament	Denumire comercială	Doze	Observații
Medicamente antiresorbtive – Suplimente alimentare			
Calciu	Diverse	*Aport zilnic adecvat:* IOM: 200–1200 mg/zi, variază cu vârsta; doza reprezintă diferența dintre aportul zilnic recomandat și cel obținut din alimentație. Doza cu eliberare imediată ar trebui să fie <500–600 mg.	Se recomandă inițial să se obțină doza zilnică din alimentație. Disponibil sub formă de săruri, incluzând carbonat și citrat; absorbția din alte săruri nu este pe deplin cuantificată. Sunt disponibile diferite formulări: comprimate masticabile, soluții orale, jeleuri gumate, capsule moi, băuturi nealcoolice, napolitane; combinații diverse. Se urmăresc informațiile de pe ambalaj pentru a stabili numărul de unități pentru a asigura o porție și doza dorită de calciu elemental. Carbonatul de calciu se administrează în timpul mesei pentru creșterea absorbției.
Vitamina D D_3 (colecalciferol) D_2 (ergocalciferol)	OTC: Comprimate 400, 1000 și 2000 UI Capsule 400, 1000, 2000, 5000 și 10 000 UI Jeleuri gumate 300, 500, 1000 UI Picături 300, 400, 1000 și 2000 UI/ml sau picătură Soluții orale 400 și 5000 UI/ml Spray 1000 și 5000 UI/pulverizare Creme și loțiuni 500 și 1000 UI per ¼ linguriță. Cu prescripție: Capsule 50 000 UI Soluție orală 8000 UI/ml	*Aport zilnic adecvat:* IOM: 400–800 UI/zi NOF: 800–1000 UI oral, zilnic; în caz de malabsorbție, modificări metabolice sau concentrații plasmatice reduse de 25-OH-vitamină D, pot fi necesare doze mai mari (>2000 UI/zi). *În carența de vitamină D:* 50 000 UI oral, o dată – de două ori pe săptămână, timp de 8–12 săptămâni; se repetă la nevoie, până se ating concentrațiile terapeutice.	Vegetarienii sau veganii trebuie să citească eticheta produsului pentru a verifica dacă este un produs vegetal. Forma D_3 ușor superioară față de D_2 în creșterea concentrației serice de 25-OH-vitamină D. Se urmărește atent ca măsurarea picăturilor să fie corectă pentru a asigura doza dorită. Capacitatea spray-urilor, a loțiunilor și a cremelor de a rezolva deficiențele sau de a menține un aport adecvat este necunoscută.

Medicamente antiresorbtive pe bază de prescripție medicală

Bifosfonați			
Alendronat	Fosamax Fosamax Plus D Binosto (comprimate efervescente)	Tratament: 10 mg oral, zilnic, sau 70 mg oral, săptămânal Prevenție: 5 mg oral, zilnic, sau 35 mg oral, săptămânal	Pentru comprimatele cu administrare săptămânală, este disponibil un generic. Doza de 70 mg este disponibilă sub formă de comprimat, comprimat efervescent, soluție orală sau comprimat – combinație fixă cu 2800 sau 5600 UI de vitamina D_3. Se administrează dimineața, pe stomacul gol, cu un pahar de apă plată (180–240 ml, 6–8 oz). Nu se mănâncă și se rămâne în ortostatism timp de cel puțin 30 de minute după administrare. Nu se recomandă administrarea concomitentă cu alte medicamente sau suplimente, inclusiv calciu sau vitamina D.
Ibandronat	Boniva	Tratament: 150 mg oral, lunar, 3 mg iv., trimestrial Prevenție: 150 mg oral, lunar	Generic disponibil pentru produsul administrat oral. Instrucțiuni de administrare similare celor pentru alendronat, cu excepția amânării ingestiei de alimente și a menținerii ortostatismului timp de cel puțin 60 de minute.
Risedronat	Actonel Atelvia (eliberare întârziată)	Tratament și prevenție: 5 mg oral, zilnic; 35 mg oral, săptămânal; 150 mg oral, lunar	Generic disponibil pentru produsul cu eliberare imediată. Doza de 35 mg este disponibilă și sub formă de produs cu eliberare întârziată. Instrucțiunile de administrare sunt similare celor pentru alendronat, exceptând produsul cu eliberare întârziată, care trebuie administrat imediat după micul dejun.
Acid zoledronic	Reclast	Tratament: 5 mg perfuzie iv., anual Prevenție: 5 mg perfuzie iv., la 2 ani	Se poate administra paracetamol ca premedicație pentru a reduce reacțiile adverse asociate administrării perfuzabile. Este contraindicat dacă ClCr <35 ml/min Este comercializat și sub denumirea Zometa (4 mg) pentru tratamentul hipercalcemiei și prevenirea manifestărilor osoase la pacienții cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă, în doze diferite.

(*continuare*)

TABEL 3-2 **Medicamente utilizate în tratamentul și în prevenirea osteoporozei (*continuare*)**

Medicament	Denumire comercială	Doză	Observații
Inhibitor al ligandului receptorului activator al factorului nuclear kappa B (RANK)			
Denosumab	Prolia	Tratament: 60 mg sc., la fiecare 6 luni	Administrarea trebuie efectuată de un cadru medical. Se recomandă corectarea hipocalcemiei înaintea administrării. Este comercializat și sub denumirea Xgeva (70 mg/ml), pentru tratamentul hipercalcemiei și în prevenirea manifestărilor osoase la pacienții cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă, în doze diferite.
Agoniști/antagoniști estrogenici și complexe estrogenice cu selectivitate tisulară			
Raloxifen	Evista	60 mg zilnic	Generic disponibil
Bazedoxifenă cu estrogeni conjugați ecvini (ECE)	Duavee	20 mg plus 0,45 mg ECE zilnic	Pentru femei în menopauză, cu uter intact; nu este necesar progestativ. În unele țări, bazedoxifena este disponibilă și ca monoterapie.
Calcitonină			
Calcitonină (somon)	Fortical	200 UI (1 pulverizare) intranazal zilnic, alternând nările la fiecare 2 zile. 100 UI sc., zilnic	Generic disponibil. Spray-ul se păstrează la frigider până la deschidere, apoi la temperatura camerei. Se activează pompa dozatoare înainte de prima administrare a produsului.
Medicație osteogenă			
Hormon paratiroidian endogen uman recombinant (fragmentul PTH 1–34)			
Teriparatid	Forteo	20 µg sc., zilnic, timp de maximum 2 ani	Prima doză se administrează seara. Produsul trebuie refrigerat înainte și după fiecare utilizare. Se folosește ac steril nou la fiecare doză. Injecția se face la nivelul coapsei sau al abdomenului. Se aruncă produsul după 28 de zile sau dacă lichidul devine tulbure.

(RANK, receptorul activator al factorului nuclear kappa B [*receptor activator of nuclear factor kappa B*]; IOM, Institutul American de Medicină [*Institute of Medicine*]; OTC, fără prescripție medicală [*over the counter*]; NOF, Fundația Americană de Osteoporoză [*National Osteoporosis Foundation*]; sc., subcutanat; iv., intravenos; ClCr, clearance-ul creatininei)

- Dintre agenții antiresorbtivi disponibili, bifosfonații au eficacitatea cea mai ridicată în ceea ce privește creșterea DMO și scăderea riscului de fractură.
- Creșterile DMO sunt dependente de doză, fiind maxime după primele 12 luni de tratament. După întreruperea tratamentului, DMO se menține crescută pe o perioadă mai lungă, care variază în funcție de bifosfonatul ales.
- **Alendronatul, risedronatul** și **acidul zoledronic iv.** sunt indicate, conform *Food and Drug Administration* (FDA), SUA, pentru osteoporoza la femei în postmenopauză, osteoporoza la bărbați și în osteoporoza indusă de glucocorticoizi. **Ibandronatul iv.** și **oral** este indicat doar pentru osteoporoza la femei în postmenopauză. Eficacitatea terapiei asupra DMO, cu alendronat administrat săptămânal, cu risedronat administrat săptămânal sau lunar sau cu ibandronat administrat lunar (oral) sau trimestrial (iv.) este similară cu a regimurilor cu administrare zilnică.
- Bifosfonații trebuie administrați atent, pentru a optimiza beneficiul clinic și pentru a diminua efectele adverse GI. Fiecare comprimat trebuie administrat dimineața cu cel puțin 180 ml (6 oz) de apă plată (nu cu cafea, suc, apă minerală sau lapte), cu cel puțin 30 de minute (60 de minute pentru ibandronat oral) înainte de masă sau înainte de administrarea suplimentelor alimentare sau a altor medicamente. Face excepție risedronatul cu eliberare întârziată, acesta administrându-se imediat după micul dejun cu cel puțin 120 ml (4 oz) de apă plată. Pacientul trebuie să rămână în ortostatism sau șezând, cel puțin 30 de minute după administrarea alendronatului și a risedronatului, și 1 oră după administrarea ibandronatului, pentru a preveni iritațiile și ulcerațiile esofagiene.
- Dacă un pacient uită o doză săptămânală, aceasta poate fi luată a doua zi. Dacă a trecut mai mult de o zi, această doză este omisă până la următoarea doză programată. Dacă un pacient uită o doză lunară, aceasta poate fi luată până la 7 zile înainte de următoarea doză programată.
- Cele mai frecvente reacții adverse ale bifosfonaților sunt: greață, durere abdominală și dispepsie. Pot apărea iritații esofagiene, gastrice sau intestinale, perforații, ulcerații sau hemoragii. Cele mai frecvente reacții adverse ale bifosfonaților administrați iv. includ febră, simptome asemănătoare gripei (*flu-like*) și iritație locală la locul injectării.
- Reacții adverse rare includ osteonecroza maxilară (OM) și fracturile subtrohanterice (atipice) ale femurului. OM apare mai frecvent la pacienții cu cancer, cărora li se administrează o doză crescută de bifosfonat iv. sau care prezintă alți factori de risc, ca terapia cu glucocorticoizi sau diabetul zaharat.

Denosumab

- **Denosumab** (Prolia) este un inhibitor al ligandului RANK (receptorul activator al factorului nuclear kappa B [*receptor activator of nuclear factor kappa B*]), care inhibă formarea osteoclastelor și crește apoptoza acestora. Este indicat în tratamentul osteoporozei la femei și bărbați cu risc crescut de fractură. Este aprobat și pentru creșterea masei osoase la bărbații care primesc tratament antiandrogenic pentru cancerul de prostată nemetastatic și la femeile ce utilizează terapie adjuvantă cu inhibitor de aromatază pentru cancerul de sân și prezintă risc ridicat de fractură.
- Denosumab se administrează în doză de 60 mg injectabil sc. în partea superioară a brațului, coapsă sau abdomen la intervale de 6 luni.
- Reacțiile adverse fără legătură cu locul injectării includ: dureri de spate, artralgii, eczeme, celulită și infecții. Osteonecroza maxilară și fracturile atipice ale femurului apar rar. Denosumab este contraindicat în cazul pacienților cu hipocalcemie, până când aceasta este corectată.

Agoniști/antagoniști estrogenici micști și complexe estrogenice cu selectivitate tisulară

- **Raloxifen** (Evista) este un agonist estrogenic al receptorilor de la nivel osos și un antagonist al receptorilor de la nivelul sânului, cu efecte minime asupra uterului. Este aprobat în tratamentul și prevenția osteoporozei în postmenopauză.
- **Bazedoxifena** este un agonist/antagonist estrogenic combinat cu **estrogeni conjugați ecvini** (ECE), rezultând un complex estrogenic cu selectivitate tisulară (produs original DUAVEE). Este aprobat pentru prevenția osteoporozei la femei în postmenopauză și a simptomelor menstruale vasomotorii.
- Raloxifenul și bazedoxifena reduc incidența fracturilor vertebrale, dar nu și a celor de șold. Aceste medicamente cresc DMO la nivelul coloanei și al șoldului, dar cu o eficiență mai scăzută decât a bifosfonaților. Efectele de prevenire a fracturilor nu sunt cunoscute pentru bazedoxifenă

combinată cu ECE. După întreruperea tratamentului cu raloxifen, efectul benefic dispare, iar rata pierderii osoase revine la nivelul asociat vârstei sau bolii.

- Bufeurile sunt frecvent întâlnite în timpul tratamentului cu raloxifen, mai rar în cazul bazedoxifenei/ECE. Raloxifenul determină rareori hiperplazie endometrială și sângerări; bazedoxifena reduce incidența acestora, ceea ce face ca terapia cu progestative să nu fie necesară atunci când este combinat cu ECE. Crampele la nivelul membrelor inferioare și spasmele musculare sunt obișnuite la utilizarea acestor compuși. Evenimentele tromboembolice sunt mai puțin frecvente, dar pot fi fatale. Bazedoxifena cu ECE prezintă toate contraindicațiile și precauțiile clasei estrogenilor.

Calcitonină

- **Calcitonina** este un hormon endogen eliberat de glanda tiroidă atunci când calciul seric este crescut. Este utilizată în terapie calcitonina de somon, deoarece este mai potentă și are o durată mai lungă de acțiune decât cea de la mamifere.
- Calcitonina este indicată pentru tratamentul osteoporozei la femei după cel puțin 5 ani de menopauză. O comisie consultativă a FDA a votat împotriva utilizării acesteia în osteoporoza de postmenopauză, dar poate fi utilizată dacă tratamentele alternative nu sunt eficiente.
- Eficacitatea calcitoninei s-a dovedit doar în cazul fracturilor vertebrale, cu reducerea frecvenței acestora după terapie cu calcitonină intranazală. Calcitonina nu influențează semnificativ DMO la nivelul șoldului. Nu există date clinice în cazul bărbaților. Calcitonina intranazală poate asigura o ameliorare a durerii asociate fracturii vertebrale acute. Dacă se utilizează în acest scop, calcitonina trebuie prescrisă pentru un tratament pe termen scurt (4 săptămâni) și nu ar trebui utilizată în locul altor analgezice mai eficace și mai puțin costisitoare și nici nu ar trebui să excludă utilizarea unei terapii mai adecvate pentru osteoporoză.

Terapii hormonale

- Terapiile hormonale nu sunt recomandate exclusiv pentru osteoporoză, dar au efecte pozitive asupra oaselor atunci când sunt utilizate pentru alte indicații. Estrogenii sunt aprobați de FDA pentru prevenirea osteoporozei la femeile cu risc crescut și care nu pot utiliza alte medicamente pentru osteoporoză. Estrogenii reprezintă o opțiune pentru femeile cu menopauză precoce, atunci când sunt necesare efecte pozitive osoase, pe lângă reducerea simptomelor vasomotorii.
- Estrogenii, asociați sau nu cu un progestativ, scad semnificativ riscul de fractură și pierderea de masă osoasă la femei. Estrogenii cu administrare orală și transdermică, în doze echivalente și în regimuri continue sau ciclice, au efecte similare asupra DMO. Efectul asupra DMO este dependent de doză, un oarecare beneficiu fiind observat la doze mai mici de estrogen. La întreruperea tratamentului cu estrogen, pierderea osoasă se accelerează și se pierde protecția împotriva fracturilor.

Testosteron

- Testosteronul nu este aprobat de FDA pentru tratamentul osteoporozei. Nu sunt disponibile date privind reducerea riscului de fracturi, dar dovezi limitate sugerează efecte minore de prevenire a pierderii de masă osoasă atât la bărbați, cât și la femei.

TERAPII ANABOLIZANTE

Teriparatid

- **Teriparatid** (Forteo) este un produs recombinant uman, reprezentând primii 34 aminoacizi ai hormonului paratiroidian endogen uman. Teriparatid stimulează formarea osoasă, crește rata remodelării osoase, numărul și activitatea osteoblastelor.
- Teriparatidul este indicat pentru femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi, pentru bărbați cu osteoporoză idiopatică sau hipogonadală cu risc crescut de fracturi, pentru bărbați sau femei care nu tolerează alte medicamente pentru osteoporoză și pentru pacienți cu osteoporoză indusă de glucocorticoizi.
- Doi ani de tratament cu teriparatid reduc riscul de fractură în cazul femeilor aflate în postmenopauză, dar nu există date privind incidența fracturilor la bărbați sau la pacienții care utilizează corticosteroizi. Creșterea DMO a coloanei vertebrale lombare este mai mare decât în cazul altor medicamente pentru osteoporoză. Deși DMO a încheieturii mâinii este redusă,

nu a crescut incidența fracturilor la acest nivel. Întreruperea tratamentului duce la scăderea DMO, care poate fi ameliorată ulterior prin terapie antiresorbtivă.

- Hipercalcemia tranzitorie apare rar. Teriparatidul este contraindicat pacienților cu risc crescut de osteosarcom și nu ar trebui administrat pacienților cu hipercalcemie, boli metabolice ale oaselor altele decât osteoporoza, cancere metastatice sau osoase, femeilor în premenopauză cu potențial fertil sau bărbaților care au urmat radioterapie anterior.

OSTEOPOROZĂ INDUSĂ DE GLUCOCORTICOIZI

- Glucocorticoizii reduc formarea osoasă prin scăderea proliferării și a diferențierii, precum și prin stimularea apoptozei osteoblastelor. De asemenea, aceștia cresc resorbția osoasă, diminuează absorbția calciului și intensifică excreția renală a calciului.
- Pierderile de masă osoasă sunt rapide, până la 12–15% în primul an, cu reducerea cea mai pronunțată în primele 6 luni de tratament. După primul an, pierderea osoasă este de aproximativ 2–3% pe an.
- Se măsoară valorile inițiale ale DMO prin DEXA centrală la toți pacienții care încep un tratament cu prednisonă în doză de minimum 5 mg/zi (sau echivalent) pentru cel puțin 6 luni. Ar trebui luată în considerare testarea DMO la momentul inițial și în cazul pacienților care încep un tratament cu o durată mai scurtă cu glucocorticoizi sistemici, dacă aceștia prezintă un risc înalt de osteopenie și fracturi. Deoarece pierderea osoasă poate apărea rapid, DEXA centrală poate fi repetată anual sau mai des, dacă este necesar.
- Toți pacienții care încep sau se află în tratament cu glucocorticoizi sistemici (orice doză sau durată) ar trebui să adopte un regim de viață adecvat pentru menținerea sănătății sistemului osos și să aibă un aport zilnic de 1200–1500 mg calciu elemental și de 800–1200 UI vitamină D, pentru a obține concentrațiile terapeutice de 25-OH-vitamină D. Corticosteroizii se administrează în doza cea mai mică posibilă, pe o perioadă cât mai scurtă.
- Ghidurile de tratament împart recomandările referitoare la medicamentele pe bază de prescripție în funcție de risc, vârstă, menopauză și potențial fertil, doza și durata administrării glucocorticoizilor și incidența fracturilor de fragilitate. Alendronatul, risedronatul, acidul zoledronic și teriparatidul sunt aprobate de FDA pentru osteoporoza indusă de glucocorticoizi. Se utilizează dozele standard pentru tratamentul osteoporozei. Raloxifenul și denosumabul nu sunt aprobate de FDA pentru osteoporoză, dar există unele date clinice care evidențiază o diminuare a pierderii de masă osoasă.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Pentru a evalua eficacitatea, se repetă DMO prin DEXA centrală la 2 ani după inițierea terapiei medicamentoase. DEXA centrală se repetă la fiecare 2 ani până când DMO este stabilă, moment în care intervalul de reevaluare poate fi extins. Monitorizarea mai frecventă poate fi justificată în cazul pacienților cu afecțiuni asociate cu rate ridicate de pierdere osoasă (de ex., în cazul administrării de glucocorticoizi).
- La fiecare vizită, se evaluează reacțiile adverse și aderența la tratament.
- Se întreabă pacienții despre eventuale simptome de fractură (de ex., dureri osoase sau dizabilități) la fiecare vizită. Evaluarea fracturilor, a durerilor lombare și a pierderii în înălțime poate ajuta la identificarea agravării osteoporozei.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 92, „Osteoporosis and Osteomalacia", autori Mary Beth O'Connell și Jill S. Borchert, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Artrita reumatoidă

CAPITOLUL 4

- *Artrita reumatoidă* (AR) este o afecțiune cronică, progresivă, inflamatorie, cu etiologie necunoscută, caracterizată prin implicare poliarticulară simetrică și manifestări sistemice.

FIZIOPATOLOGIE

- AR este consecința dereglării imunității umorale și mediate celular. Majoritatea pacienților produc anticorpi numiți *factori reumatoizi*; acești pacienți seropozitivi tind să aibă o evoluție a bolii mai agresivă decât pacienții seronegativi.
- Imunoglobulinele (Ig) activează sistemul complement, care amplifică răspunsul imun prin intensificarea chemotaxiei, a fagocitozei și prin eliberarea de limfokine de către celulele mononucleare, care sunt apoi prezentate limfocitelor T. Antigenul prelucrat este recunoscut de principalele proteine ale complexului major de histocompatibilitate de pe suprafața limfocitelor, având ca rezultat activarea celulelor T și B.
- Factorul de necroză tumorală-α (TNF-α), interleukina-1 (IL-1) și IL-6 sunt citokine proinflamatorii importante în inițierea și continuarea inflamației.
- Celulele T activate produc citotoxine și citokine, care stimulează activarea ulterioară a proceselor inflamatorii și atrag celulele în zonele de inflamație. Macrofagele sunt stimulate pentru a elibera prostaglandinele și citotoxinele. Activarea celulelor T necesită atât stimularea prin citokine proinflamatorii, cât și interacțiunea dintre receptorii de pe suprafața celulară, numită *costimulare*. O astfel de interacțiune de costimulare apare între CD28 și CD80/86.
- Celulele B activate produc plasmocite ce formează anticorpi care, în combinație cu sistemul complement, duc la acumularea de leucocite polimorfonucleare. Acestea eliberează citotoxine, radicali liberi ai oxigenului și radicali hidroxil, care promovează deteriorarea sinoviei și a osului.
- Moleculele de semnalizare sunt importante pentru activarea și menținerea inflamației. Janus kinaza (JAK) este o tirozin-kinază responsabilă de reglarea maturării și a activării leucocitelor. JAK are, de asemenea, efecte asupra producției de citokine și imunoglobuline.
- Substanțele vasoactive (histamină, kinine și prostaglandine) sunt eliberate la locul inflamației, crescând fluxul sanguin și permeabilitatea vasculară. În consecință, se produc edem, căldură locală, eritem și durere și este facilitată trecerea granulocitelor din vasele de sânge către zona de inflamație.
- Inflamația cronică a țesutului sinovial, care învelește capsula articulară, are ca rezultat proliferarea țesutului (formarea de panus). Panusul invadează cartilajul și, în cele din urmă, suprafața osoasă, producând eroziuni ale oaselor și ale cartilajului și ducând la distrugerea articulațiilor. Rezultatele finale pot fi pierderea spațiului articular și a mișcării articulare, fuziunea osoasă (anchiloză), subluxația articulară, contracturi ale tendoanelor și deformarea cronică.

TABLOU CLINIC

- Simptomele prodromale nespecifice, care se dezvoltă de-a lungul mai multor săptămâni–luni, includ oboseală, slăbiciune, subfebrilități, anorexie și durere articulară. Redoarea articulară și mialgiile pot preceda dezvoltarea sinovitei.
- Implicarea articulară tinde să fie simetrică și afectează articulațiile mici ale mâinilor, ale încheieturilor și ale picioarelor; coatele, umerii, șoldurile, genunchii și gleznele pot fi, de asemenea, afectate.
- În general, redoarea articulară este mai severă dimineața, de obicei depășește 30 de minute și poate persista toată ziua.
- La examinare, tumefierea articulațiilor poate fi vizibilă sau poate fi sesizată numai la palpare. Țesutul este moale, spongios, cald și poate fi eritematos. Deformările articulare pot implica subluxații ale încheieturilor, ale articulațiilor metacarpo-falangiene și ale celor interfalangiene proximale (deformare în „gât de lebădă", deformare „în butonieră" și deviație cubitală).
- Implicarea extra-articulară poate include noduli reumatoizi, vasculită, revărsate pleurale, fibroză pulmonară, manifestări oculare, pericardită, tulburări de conducere cardiacă, supresie a măduvei osoase și limfadenopatie.

DIAGNOSTIC

- *American College of Rheumatology* (ACR) și *European League Against Rheumatism* (EULAR) au revizuit, în 2010, criteriile de diagnostic pentru AR. Aceste criterii sunt destinate pacienților cu boală precoce și subliniază manifestările timpurii. Manifestările târzii (eroziuni osoase, noduli subcutanați) nu mai fac parte din criteriile de diagnosticare. Pacienții cu sinovită la cel puțin o articulație și fără altă explicație pentru această constatare sunt candidați pentru evaluare. Criteriile utilizează un sistem de evaluare cu un scor combinat, iar valori de minimum 6 din 10 indică faptul că pacientul are, cu certitudine, AR.
- Anomaliile testelor de laborator includ: anemie normocitară, normocromă; trombocitoză sau trombocitopenie; leucopenie; viteza de sedimentare a hematiilor și proteina C-reactivă crescute; factorul reumatoid este pozitiv (60%–70% dintre pacienți); anticorpii anticitrulină pozitivi (anti-CCP) (50%–85% dintre pacienți) și anticorpii antinucleari pozitivi (25% dintre pacienți).
- Lichidul sinovial aspirat poate prezenta turbiditate, leucocitoză, vâscozitate redusă și glucoză normală sau scăzută în raport cu concentrațiile serice.
- Constatările radiologice inițiale includ edeme ale țesuturilor moi și osteoporoză în apropierea articulației (osteoporoză periarticulară). Eroziunile ulterioare în cursul bolii sunt, de obicei, observate întâi la nivelul articulațiilor interfalangiene proximale și metacarpo-falangiene și al celor metatarso-falangiene.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: obiectivul final este acela de a induce o remisiune completă sau o activitate scăzută a bolii (numit „tratament țintit"). În plus, se urmărește asigurarea controlului activității bolii și al durerii articulare, menținerea capacității funcționale în cursul activităților de rutină, încetinirea distrucției articulare și întârzierea dizabilității.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

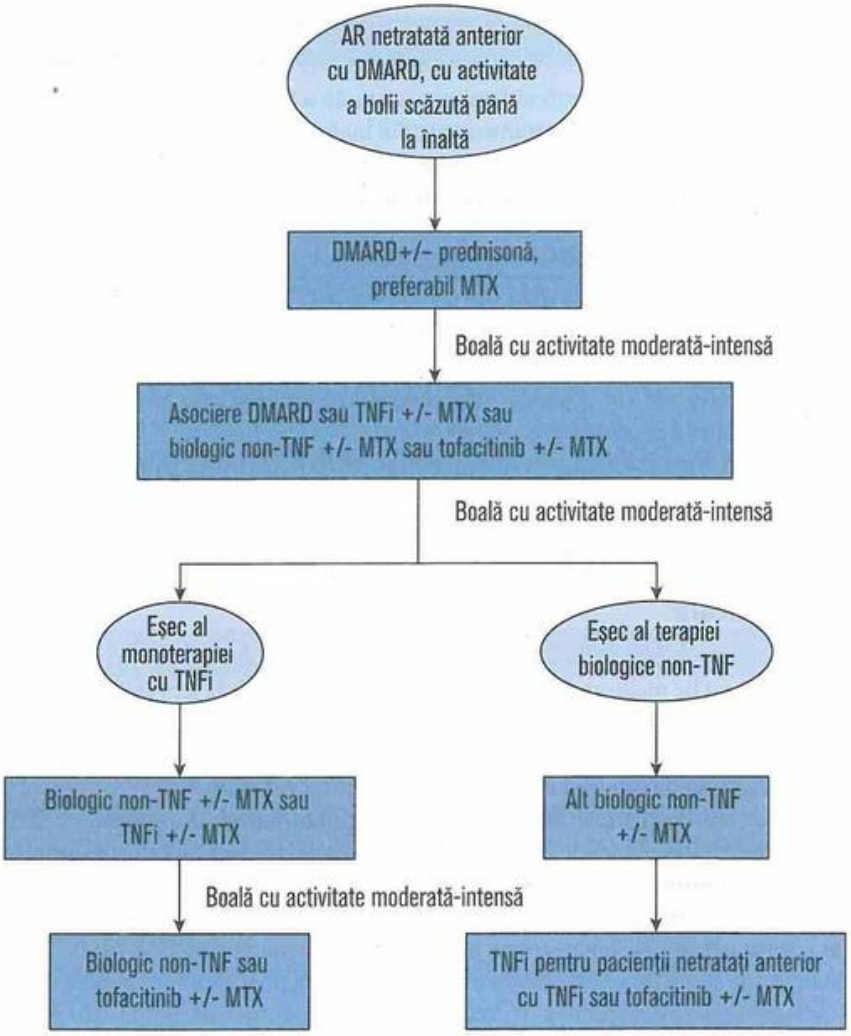
- Odihna adecvată, reducerea greutății în cazul obezității, terapia ocupațională, kinetoterapia și utilizarea dispozitivelor de asistență pot îmbunătăți simptomele și pot ajuta la menținerea funcționalității articulației.
- Pacienții cu boală severă pot beneficia de proceduri chirurgicale cum ar fi: tenosinovectomia, repararea tendoanelor și protezarea articulară.
- De asemenea, este importantă educarea pacientului cu referire la boală, la beneficiile și limitările terapiei medicamentoase.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

Principii generale

- Agenții farmacologici care reduc simptomele AR și împiedică deteriorarea vizibilă radiografic a articulațiilor sunt fie medicamente convenționale de sinteză, medicamente antireumatice care modifică boala (DMARD – *disease-modifying antirheumatic drugs*), fie medicamente biologice de modificare a bolii (denumite biologice). Ghidurile ACR din 2015 considerau **tofacitinibul** (moleculă de sinteză de dimensiuni mici) în afara acestor categorii.
- DMARD comune includ **metotrexatul (MTX)**, **leflunomida**, **hidroxiclorochina** și **sulfasalazina**.
- Medicamentele biologice includ agenții anti-TNF **etanercept**, **infliximab**, **adalimumab**, **certolizumab** și **golimumab**; modulatorul de costimulare **abatacept**; antagonistul receptorului IL-6 **tocilizumab**; și **rituximab**, care reduce celulele B periferice. Medicamentele biologice s-au dovedit eficace pentru pacienții care nu au răspuns la tratamentul cu DMARD.
- Agenții utilizați rar din cauza eficacității mai reduse și/sau a toxicității mai crescute includ: **anakinra** (antagonist al receptorului IL-1), **azatioprina**, **penicilamina**, **aurul** (inclusiv **auranofina**), **minociclina**, **ciclosporina** și **ciclofosfamida**.
- DMARD ar trebui să fie administrate cât mai repede posibil după apariția bolii, deoarece încetinesc progresia acesteia, iar tratamentul precoce are rezultate mai bune, incluzând și rate mai scăzute de mortalitate.

- Ghidurile terapeutice recomandă terapie inițială cu DMARD, de preferință metotrexat (MTX), pentru majoritatea pacienților, indiferent de activitatea bolii (**Fig. 4–1**). Pacienții la care activitatea bolii este moderată până la severă, în ciuda tratamentului inițial, ar trebui să primească un alt DMARD, un medicament biologic sau o asociere de DMARD. Combinațiile de DMARD recomandate, includ: (1) MTX și hidroxiclorochină, (2) MTX și leflunomidă, (3) MTX și sulfasalazină și (4) MTX, hidroxiclorochină și sulfasalazină.
- Ghidul ACR recomandă utilizarea medicamentelor biologice anti-TNF ca monoterapie sau în asociere cu DMARD la pacienții cu activitate moderată până la înaltă a bolii, după tratamentul cu DMARD. Administrarea medicamentelor biologice în combinație cu MTX este mai eficientă decât monoterapia biologică. Nu se recomandă asocierea de două medicamente biologice, din cauza riscului de infecție asociat imunosupresiei.
- Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și/sau corticosteroizii pot fi utilizate ca tratament simptomatic, dacă este necesar. Acestea oferă o ameliorare relativ rapidă în comparație cu DMARD, care pot avea nevoie de săptămâni până la luni pentru a-și face efectul. Cu toate acestea, AINS nu influențează progresia bolii, iar corticosteroizii au potențial de complicații pe termen lung.
- Deoarece DMARD, medicamentele biologice și unele tratamente cu corticosteroizi duc la imunosupresie, istoricul vaccinărilor trebuie evaluat și actualizat înainte de începerea tratamentului,



(DMARD, medicament antireumatic modificator al bolii [*disease-modifying antirheumatic drugs*]; MTX, metotrexat; TNFi, inhibitor al factorului de necroză tumorală)

FIGURA 4–1. Algoritm pentru tratamentul artritei reumatoide (AR) precoce (<6 luni) sau instalate (≥6 luni), cu activitate a bolii scăzută până la intensă

pentru a asigura protecția împotriva infecțiilor care pot fi prevenite cu vaccinuri. Ca urmare a imunosupresiei, unele medicamente biologice sunt contraindicate pacienților cu hepatită C sau cu neoplazii.

- Pentru pacienții în cazul cărora se obține remisiunea bolii, poate fi luată în considerare reducerea treptată a terapiei, fără întreruperea acesteia. Tratamentul AR ar trebui continuat și în cazul pacienților care prezintă activitate scăzută a bolii.
- A se vedea **Tabelele 4–1** și **4–2** pentru posologia uzuală și parametrii de monitorizare pentru DMARD, medicamentele biologice și AINS utilizate în AR.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

- AINS inhibă sinteza prostaglandinelor, care constituie doar o mică parte a cascadei răspunsului inflamator. Au proprietăți analgezice și antiinflamatoare, reduc rigiditatea, dar nu încetinesc progresia bolii și nu împiedică eroziunea osoasă sau deformarea articulară. Regimurile de dozare uzuale pentru AINS sunt prezentate în **Tabelul 4–3**.

Corticosteroizi

- Corticosteroizii au proprietăți antiinflamatoare și imunosupresoare, dar nu ar trebui utilizați în monoterapie. Interferează cu prezentarea antigenului la limfocitele T, inhibă sinteza prostaglandinelor și a leucotrienelor și inhibă generarea radicalilor superoxid în neutrofile și monocite.
- Corticosteroizii orali (de ex., **prednisonă**, **metilprednisolonă**) pot fi utilizați pentru a controla durerea și sinovita până la instalarea efectului DMARD („terapia de legătură").
- Pentru controlul simptomelor pacienților cu boală dificil de controlat poate fi folosită terapia cu corticosteroizi în doze mici, pe termen lung. Dozele de prednisonă sub 7,5 mg/zi (sau echivalent) sunt bine tolerate, dar nu sunt lipsite de efecte adverse pe termen lung. Se utilizează cea mai mică doză care controlează simptomele. Administrarea în zile alternative a corticosteroizilor orali în doze mici este de obicei ineficientă în AR.
- Doze mari în administrare orală sau iv. pot fi utilizate timp de câteva zile pentru a suprima episoadele de acutizare. După obținerea controlului simptomelor, doza se reduce la cea mai mică doză eficace.
- Calea im. este preferată în cazul pacienților non-aderenți. Suspensiile injectabile cu eliberare prelungită (**triamcinolon acetonid**, **triamcinolon hexacetonid** și **metilprednisolonă acetat**) asigură controlul simptomelor timp de 2–6 săptămâni. Apariția efectului poate fi întârziată pentru câteva zile. Profilul de eliberare lentă permite o reducere fiziologică a dozei, evitând supresia axei hipotalamo-hipofizare.
- Administrarea intraarticulară a formelor parenterale cu eliberare prelungită poate fi utilă în cazurile în care este afectat un număr mic de articulații. Dacă sunt eficace, injecțiile pot fi repetate la fiecare 3 luni. Este contraindicată injectarea de mai mult de două sau de trei ori pe an într-o articulație.
- Efectele adverse ale glucocorticoizilor sistemici limitează utilizarea acestora pe termen lung. În cazul terapiei cronice, se ia în considerare reducerea treptată a dozelor și, eventual, întreruperea administrării la un moment dat.

DMARD

Metotrexat

- **Metotrexatul (MTX)** inhibă producția de citokine și biosinteza purinelor și poate stimula eliberarea de adenozină, acțiuni responsabile de efectele antiinflamatoare. Efectul se instalează cel mai devreme după 2–3 săptămâni, iar studii desfășurate pe durată de 5–7 ani evidențiază faptul că 45% până la 67% dintre pacienți continuă tratamentul.
- Administrarea concomitentă de acid folic poate reduce unele efecte adverse, fără pierderea eficacității. Testele funcționale hepatice trebuie monitorizate periodic, dar biopsia hepatică în timpul tratamentului se recomandă doar în cazul pacienților cu valori ale enzimelor hepatice permanent crescute. MTX este teratogen; așadar, este necesară folosirea măsurilor contraceptive și întreruperea tratamentului dacă se planifică o sarcină.
- Contraindicațiile MTX sunt sarcina și alăptarea, boala hepatică cronică, imunodeficiența, prezența revărsatelor pleurale sau peritoneale, leucopenia, trombocitopenia, afecțiunile hematologice preexistente și clearance-ul creatininei <40 ml/min (0,67 ml/s).

TABEL 4–1 Posologia uzuală și parametrii de monitorizare pentru medicamentele antireumatice

Medicament	Doză uzuală	Teste de monitorizare inițială	Teste de monitorizare de rutină
AINS	A se vedea **Tabelul 4–3**	CrS, azot ureic sanguin, hemoleucogramă la fiecare 2–4 săptămâni după inițierea terapiei, timp de 1–2 luni; pentru salicilați: dozarea nivelurilor serice de salicilați în cazul ineficacității dozei terapeutice	La fel ca inițial, plus hemoragii oculte în scaun la fiecare 6–12 luni
Corticosteroizi	oral, iv., im., ia. și injecții în țesuturile moi: doze variabile	Glicemie; TA la fiecare 3–6 luni	La fel ca inițial
Metotrexat	oral sau im.: 7,5–15 mg/săptămână	Inițial: AST, ALT, ALP, albumină, bilirubină totală, teste pentru hepatitele B și C, hemoleucogramă cu numărătoare de trombocite, CrS	Hemoleucogramă cu numărătoare de trombocite, AST, albumină la fiecare 1–2 luni
Leflunomidă	oral: 100 mg zilnic, pentru 3 zile, apoi 10–20 mg zilnic *sau* 10–20 mg zilnic, fără doza de încărcare	Inițial: ALT, hemoleucogramă cu numărătoare de trombocite	Hemoleucogramă cu numărătoare de trombocite și ALT, inițial lunar, apoi la fiecare 6–8 săptămâni
Hidroxiclorochină	oral: 200–300 mg de 2 ori/zi; după 1–2 luni se poate scădea la 200 mg o dată sau de 2 ori/zi	Inițial: examen de fund de ochi și perimetrie computerizată	Oftalmoscopie la fiecare 9–12 luni și grila Amsler la domiciliu, la fiecare 2 săptămâni
Sulfasalazină	oral: 500 mg de 2 ori/zi, apoi se crește la 1 g zilnic	Inițial: hemoleucogramă cu numărătoare de trombocite, apoi în fiecare săptămână, timp de 1 lună	La fel ca inițial, la fiecare 1–2 luni
Minociclină	oral: 100–200 mg zilnic	Fără	Fără
Etanercept	50 mg sc. o dată pe săptămână sau 25 mg de două ori pe săptămână	Test cutanat la tuberculină	Fără
Infliximab	3 mg/kg iv. la 0, 2, 6 săptămâni, apoi la fiecare 8 săptămâni	Test cutanat la tuberculină	Fără
Adalimumab	40 mg sc. la fiecare 2 săptămâni	Test cutanat la tuberculină	Fără
Certolizumab	400 mg (2 doze de 200 mg) sc. la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg la fiecare 2 săptămâni	Test cutanat la tuberculină	Fără
Golimumab	50 mg sc. o dată pe lună	Test cutanat la tuberculină	Fără

Rituximab	1000 mg în perfuzie iv., administrată de 2 ori, la distanță de 2 săptămâni	Test cutanat la tuberculină	Fără
Abatacept	perfuzie iv. cu durata de 30 min, în funcție de greutate: <60 kg = 500 mg; 60–100 kg = 750 mg; >100 kg = 1000 mg sc.: 125 mg în cel mult 24 h după o perfuzie iv. cu doză de încărcare ~10 mg/kg, apoi 125 mg sc. la fiecare 7 zile	Test cutanat la tuberculină	Fără
Tocilizumab	4–8 mg/kg iv. la fiecare 4 săptămâni	Test cutanat la tuberculină, AST/ALT, hemoleucogramă cu numărătoare de trombocite, lipide	AST/ALT, hemoleucogramă cu numărătoare de trombocite, lipide la fiecare 4–8 săptămâni
Anakinra	100 mg sc. în fiecare zi	Test cutanat la tuberculină, numărătoare de neutrofile	Numărătoare de neutrofile lunar, timp de 3 luni, apoi trimestrial până la un an
Tofacitinib	oral: 5 mg de două ori pe zi oral ER: 11 mg o dată pe zi	Test cutanat la tuberculină, hemoleucogramă cu formulă leucocitară, enzime hepatice, lipide	Hemoleucogramă cu formulă leucocitară după 4–8 săptămâni, iar apoi la fiecare 3 luni
Auranofină	oral: 3 mg o dată sau de 2 ori/zi	Inițial: SU, hemoleucogramă cu numărătoare de trombocite	La fel ca inițial, la fiecare 1–2 luni
Aurotiomalat de sodiu	im.: doză test de 10 mg, apoi administrări săptămânale de 25–50 mg; după obținerea răspunsului terapeutic, se poate crește intervalul dintre administrări	Inițial și până la stabilizare: sumar de urină, hemoleucogramă cu numărătoare de trombocite înainte de administrare	La fel ca inițial, după fiecare două doze
Azatioprină	oral: 50–150 mg zilnic	Hemoleucogramă cu numărătoare de trombocite, AST la fiecare 2 săptămâni, timp de 1–2 luni	La fel ca inițial, la fiecare 1–2 luni
Penicilamină	oral: 125–250 mg zilnic, se poate crește cu 125–250 la fiecare 1–2 luni; max. 750 mg/zi	Inițial: SU, hemoleucogramă cu numărătoare de trombocite, apoi în fiecare săptămână, timp de 1 lună	La fel ca inițial la fiecare 1–2 luni, sau la fiecare 2 săptămâni dacă se schimbă dozele
Ciclofosfamidă	oral: 1–2 mg/kg/zi	SU, hemoleucogramă cu numărătoare de trombocite în fiecare săptămână, timp de o lună	La fel ca inițial, dar la fiecare 2–4 săptămâni
Ciclosporină	oral: 2,5 mg/kg/zi divizat în două prize	CrS, TA lunar	La fel ca inițial

(AINS, antiinflamatoare nesteroidiene ; ALT, alanin-aminotransferaza; ALP, fosfataza alcalină; AST, aspartat-aminotransferaza; CrS, creatinină serică; TA, tensiune arterială; ER, cu cedare prelungită; SU, sumar de urină; ia., intraarticular; im., intramuscular; iv., intravenos; sc., subcutanat)

TABEL 4-2 Monitorizarea clinică a terapiei medicamentoase în artrita reumatoidă

Medicament	Reacții adverse ce necesită monitorizare	Simptome care trebuie investigate[a]
AINS și salicilați	Ulcerații și sângerări GI, afectare renală	Sânge în scaun, scaun negru, dispepsie, greață/vărsături, slăbiciune, amețeli, dureri abdominale, edeme, creștere în greutate, dispnee
Corticosteroizi	Hipertensiune, hiperglicemie, osteoporoză[b]	Modificări ale tensiunii arteriale, poliurie, polidipsie, edeme, dispnee, tulburări vizuale, creștere ponderală, cefalee, fracturi sau dureri osoase
Metotrexat	GI (stomatită, greață/vărsături, diaree), mielosupresie (trombocitopenie, leucopenie), hepatice (enzime crescute, rareori ciroză), pulmonare (fibroză, pneumonită), erupție cutanată	Simptome de mielosupresie, dispnee, tuse, greață/vărsături, adenopatie, ulcerații bucale, diaree, icter
Leflunomidă	Hepatotoxicitate, mielosupresie, afectare GI, alopecie	Greață/vărsături, gastrită, diaree, căderea părului, icter
Hidroxiclorochină	GI (greață/vărsături, diaree), oculare (depuneri corneene benigne, vedere încețoșată, scotoame, orbire nocturnă, pre-retinopatie), dermatologice (erupție cutanată, alopecie, pigmentare), neurologice (cefalee, vertij, insomnie)	Modificări vizuale, incluzând o scădere a vederii nocturne sau periferice, erupții cutanate, diaree
Sulfasalazină	GI (anorexie, greață/vărsături, diaree), dermatologice (erupție cutanată, urticarie), mielosupresie (leucopenie, rareori agranulocitoză), enzime hepatice crescute	Simptome de mielosupresie, fotosensibilitate, erupții cutanate tranzitorii, greață/vărsături
Etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, tocilizumab, anakinra	Reacții la locul de injectare, infecții	Simptome de infecție
Infliximab, rituximab, abatacept	Reacții imune, infecții	Reacții post-perfuzie, simptome de infecție
Tofacitinib	Infecții, malignități, perforații ale tractului GI, infecții ale tractului respirator superior, cefalee, diaree, nazofaringită, lipide și enzime hepatice crescute	Simptome de infecție sau mielosupresie, dispnee, sânge în scaun, scaun negru, dispepsie
Săruri de aur (intramuscular sau oral)	Mielosupresie, proteinurie, erupție cutanată, stomatită	Simptome de mielosupresie, edem, erupție cutanată, ulcere orale, diaree
Azatioprină	Mielosupresie, hepatotoxicitate, afecțiuni limfoproliferative	Simptome de mielosupresie (oboseală extremă, sângerare ușoară sau echimoze, infecție), icter

(*continuare*)

TABEL 4–2 Monitorizarea clinică a terapiei medicamentoase în artrita reumatoidă (*continuare*)

Medicament	Reacții adverse ce necesită monitorizare	Simptome care trebuie investigate[a]
Penicilamină	Mielosupresie, proteinurie, stomatită, erupție cutanată, disgeuzie	Simptome de mielosupresie, edem, erupții cutanate, diaree, percepții modificate ale gustului, ulcere orale
Ciclofosfamidă	Alopecie, infertilitate, tulburări GI, cistită hemoragică, mielosupresie, nefrotoxicitate, cardiotoxicitate	Greață/vărsături, gastrită, diaree, căderea părului, dificultăți de urinare, dureri toracice, erupții cutanate, dispnee
Ciclosporină	Hepatotoxicitate, nefrotoxicitate, hipertensiune arterială, cefalee, malignitate, infecții, tulburări GI	Greață/vărsături, diaree, simptome de infecție, simptome de tensiune arterială crescută

(GI, gastrointestinal, AINS, antiinflamatoare nesteroidiene)

[a]Alterarea funcției imunitare crește riscul de infecții, care ar trebui luat în considerare, mai ales la pacienții care utilizează azatioprină, metotrexat, corticosteroizi sau alte medicamente care pot produce mielosupresie.

[b]Este puțin probabil ca osteoporoza să se manifeste la începutul tratamentului, dar toți pacienții trebuie să ia măsurile adecvate pentru a preveni pierderea osoasă.

Leflunomidă

- **Leflunomida** (Arava) inhibă sinteza pirimidinei, determinând reducerea proliferării limfocitelor și modularea inflamației. Eficacitatea în AR este similară cu cea a MTX.
- O doză de încărcare de 100 mg/zi timp de 3 zile poate determina răspuns terapeutic în prima lună. Doza uzuală de întreținere de 20 mg/zi poate fi redusă la 10 mg/zi în cazurile de intoleranță GI, alopecie sau altă reacție adversă dependentă de doză.
- Leflunomida este contraindicată pacienților cu boală hepatică preexistentă. Este teratogenă și trebuie evitată în timpul sarcinii.

Hidroxiclorochină

- **Hidroxiclorochina** este utilizată frecvent în AR ușoară sau ca adjuvant în asociere cu terapia DMARD. Nu prezintă reacții adverse mielosupresive, hepatice și renale, observate în cazul altor DMARD, ceea ce simplifică monitorizarea terapiei. Apariția efectului este întârziată, până la 6 săptămâni, dar eșecul terapeutic ar putea fi luat în considerare doar după 6 luni de tratament fără răspuns.
- Examinările oftalmologice periodice sunt necesare pentru detectarea precoce a reacțiilor adverse reversibile retiniene.

Sulfasalazină

- Utilizarea **sulfasalazinei** este adesea limitată de prezența efectelor adverse. Efectele antireumatice ar trebui observate în decurs de 2 luni.
- Simptomele GI pot fi minimizate prin inițierea terapiei cu doze mici, divizarea dozei în mod egal pe parcursul zilei și administrarea cu alimente.

Minociclină

- Minociclina poate inhiba metaloproteinazele active în deteriorarea cartilajului articular. Poate reprezenta alternativa pentru pacienții cu boală ușoară și fără caracteristici de prognostic nefavorabil.

Tofacitinib

- **Tofacitinib** (Xeljanz) este un inhibitor non-biologic al JAK, indicat în cazul pacienților cu AR moderată până la severă, care prezintă eșec terapeutic sau intoleranță la MTX.

TABEL 4-3 Regimuri de dozare a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene

	Doza antiinflamatoare totală zilnică recomandată		
Medicament	***Adulți***	***Copii***	**Frecvența administrărilor**
Acid acetilsalicilic	2,6–5,2 g	60–100 mg/kg	De 4 ori/zi
Celecoxib	200–400 mg	–	O dată sau de 2 ori/zi
Diclofenac	150–200 mg	–	De 3 sau 4 ori/zi; ER de 2 ori/zi
Diflunisal	0,5–1,5 g	–	De 2 ori/zi
Etodolac	0,2–1,2 g (max. 20 mg/kg)	–	De 2–4 ori/zi
Fenoprofen	0,9–3 g	–	De 4 ori/zi
Flurbiprofen	200–300 mg	–	De 2–4 ori/zi
Ibuprofen	1,2–3,2 g	20–40 mg/kg	De 3 sau 4 ori/zi
Indometacin	50–200 mg	2–4 mg/kg (max. 200 mg)	De 2–4 ori/zi; cu ER: o dată/zi
Meclofenamat	200–400 mg	–	De 3–4 ori/zi
Meloxicam	7,5–15 mg	–	O dată pe zi
Nabumetonă	1–2 g	–	O dată sau de 2 ori/zi
Naproxen	0,5–1 g	10 mg/kg	De 2 ori/zi; cu ER: o dată/zi
Naproxen sodic	0,55–1,1 g	–	De 2 ori/zi
Salicilați neacetilați	1,2–4,8 g	–	De 2–6 ori/zi
Oxaprozin	0,6–1,8 g (max. 26 mg/kg)	–	De 1–3 ori/zi
Piroxicam	10–20 mg	–	O dată pe zi
Sulindac	300–400 mg	–	De 2 ori/zi
Tolmetin	0,6–1,8 g	15–30 mg/kg	De 2–4 ori/zi

(ER, eliberare prelungită)

- Doza recomandată este de 5 mg de două ori pe zi (sau cu eliberare prelungită 11 mg o dată pe zi) în monoterapie sau în asociere cu alte DMARD. Nu trebuie administrat împreună cu medicamente biologice.
- Prospectul și rezumatul caracteristicilor produsului includ atenționări speciale (*black-box warnings*) privind potențialele riscuri pentru infecții grave, limfoame și alte malignități. Vaccinurile vii atenuate nu ar trebui administrate în timpul tratamentului. Pacienții ar trebui testați și tratați pentru tuberculoză latentă, înainte de începerea tratamentului. Au fost raportate valori crescute ale lipidelor și ale enzimelor hepatice și perforații gastrointestinale.

MEDICAMENTE BIOLOGICE

- Medicamentele biologice pot fi eficiente în cazurile în care nu se obține un răspuns adecvat prin administrarea DMARD, dar sunt mult mai scumpe.
- Aceste medicamente nu prezintă reacții adverse care să necesite monitorizare prin teste de laborator, dar utilizarea lor este asociată cu un risc ușor crescut de infecții, inclusiv tuberculoză. Testarea cutanată la tuberculină sau testul de eliberare a interferonului gamma (*interferon gamma release assay* – IGRA) ar trebui efectuate înainte de tratament, pentru a detecta tuberculoza latentă.

- Medicamentele biologice ar trebui întrerupte la pacienții care dezvoltă infecții în timpul tratamentului, cel puțin temporar, până la vindecarea infecției. Vaccinurile vii nu ar trebui administrate pacienților care utilizează agenți biologici.

Inhibitori ai TNF-α

- Inhibitorii TNF-α sunt, în general, primele medicamente biologice utilizate. Aproximativ 30% dintre pacienți întrerup în cele din urmă utilizarea din cauza lipsei de eficacitate sau a efectelor adverse. În astfel de situații, adăugarea unui DMARD, dacă pacientul nu utilizează deja unul, poate fi benefică. Alegerea unui inhibitor de TNF alternativ poate fi benefică pentru unii pacienți; tratamentul cu rituximab sau abatacept poate fi, de asemenea, eficient la pacienții care nu răspund la tratamentul cu inhibitori ai TNF.
- Insuficiența cardiacă congestivă (ICC) este o contraindicație relativă pentru agenții anti-TNF, din cauza raportărilor privind creșterea mortalității cardiace și a exacerbărilor ICC. Pacienții cu ICC clasa III sau IV NYHA și fracție de ejecție de 50% sau mai mică nu ar trebui să utilizeze inhibitori ai TNF. Dacă ICC se agravează în timpul tratamentului, tratamentul se va întrerupe.
- S-a raportat că terapia anti-TNF provoacă manifestări asemănătoare celor ale sclerozei multiple (SM) sau exacerbează SM la pacienții cu această afecțiune. Se întrerupe tratamentul dacă pacienții dezvoltă simptome neurologice sugestive pentru SM.
- Inhibitorii TNF sunt asociați cu un risc neoplazic crescut, în special de cancere limfoproliferative. Prospectul și rezumatul caracteristicilor produsului conțin atenționări speciale (*black-box warnings*) privind potențialele riscuri de cancere limfoproliferative și de alte tipuri, în cazul în care se administrează copiilor și adolescenților.
- A se vedea Tabelele 4–1 și 4–2 pentru informații privind posologia și monitorizarea terapiei.
  - ✓ **Etanercept** (Enbrel) este o proteină de fuziune constând din doi receptori TNF solubili p75 legați la un fragment Fc al imunoglobulinei umane IgG1. Acesta se leagă și inactivează TNF, împiedicând interacțiunea sa cu receptorii TNF de pe suprafața celulară și, prin urmare, activarea celulelor. Studiile clinice în care s-a administrat etanercept pacienților în cazul cărora s-a înregistrat eșec terapeutic cu DMARD au arătat că 60 până la 75% dintre aceștia au răspuns la tratament. Efectul asupra încetinirii progresiei distrucției structurale articulare este superior celui obținut cu MTX administrat oral, la pacienții cu răspuns inadecvat la monoterapia cu MTX.
  - ✓ **Infliximab** (Remicade) este un anticorp chimeric anti-TNF combinat cu o regiune constantă a imunoglobulinei umane IgG1. Acesta se leagă de TNF și previne interacțiunea sa cu receptorii TNF de pe celulele inflamatorii. Pentru a preveni formarea unui răspuns de anticorpi la această proteină străină, se asociază MTX pe cale orală, în doze uzuale folosite în tratamentul AR, pe toată durata terapiei cu infliximab. În studiile clinice, asocierea infliximab și MTX a oprit progresia eroziunii articulare, fiind superioară monoterapiei cu MTX. Reacții adverse imediate, asociate administrării perfuzabile, manifestate prin febră, frisoane, prurit și erupție cutanată, pot să apară în interval de 1–2 ore după administrare. S-au raportat, de asemenea, formare de autoanticorpi și sindrom lupus-like.
  - ✓ **Adalimumab** (Humira) este un anticorp uman IgG1 anti-TNF-α, cu efecte antigenice mai reduse comparativ cu infliximab. Ratele de răspuns sunt similare cu ale altor inhibitori ai TNF.
  - ✓ **Golimumab** (Simponi) este un anticorp uman anti-TNF-α cu acțiune și precauții similare altor inhibitori ai TNF-α.
  - ✓ **Certolizumab** (Cimzia) este un anticorp umanizat anti-TNF-α specific, cu precauții și reacții adverse similare altor inhibitori ai TNF-α.

Abatacept

- **Abatacept** (Orencia) este un modulator de costimulare aprobat pentru pacienții cu boală moderată până la severă, la care nu s-a obținut un răspuns adecvat după utilizarea unuia sau a mai multor DMARD. Prin legarea de receptorii CD80/CD86 ai celulelor care prezintă antigen, abatacept inhibă interacțiunea acestora cu limfocitele T, prevenind activarea lor și declanșarea procesului inflamator.

Rituximab

- **Rituximab** (Rituxan) este un anticorp monoclonal chimeric uman/șoarece îndreptat împotriva CD20, proteină exprimată pe suprafața limfocitelor B mature. Legarea rituximabului de

limfocitele B determină distrugerea acestora și dispariția aproape completă a limfocitelor B circulante, cu o recuperare treptată pe parcursul mai multor luni.

- Rituximab este utilizat pentru pacienții în cazul cărora tratamentul cu MTX sau inhibitori de TNF a eșuat. Se administrează metilprednisolonă 100 mg cu 30 de minute înainte de rituximab, pentru a reduce incidența și severitatea reacțiilor adverse asociate administrării perfuzabile. Paracetamolul și antihistaminicele pot fi, de asemenea, benefice în cazul pacienților cu istoric de reacții adverse de acest tip. Pentru obținerea rezultatelor terapeutice optime, ar trebui să se administreze concomitent MTX în dozele uzuale pentru AR.

Tocilizumab

- **Tocilizumab** (Actemra) este un anticorp monoclonal care se leagă de receptorii IL-6, împiedicând citokina să interacționeze cu aceștia. Este aprobat pentru adulți cu AR moderată până la severă, cu eșec terapeutic la unul sau la mai multe DMARD. Se utilizează în monoterapie sau în asociere cu MTX sau cu un alt DMARD.

Anakinra

- **Anakinra** (Kineret) este un antagonist al receptorului IL-1; este mai puțin eficace decât alte medicamente biologice și nu este inclus în recomandările actuale ale ACR privind tratamentul AR. Cu toate acestea, poate fi benefică pentru pacienții cu boală refractară. Se utilizează singură sau în asociere cu oricare dintre celelalte DMARD, cu excepția inhibitorilor TNF-α.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Ameliorarea clinică include reducerea semnelor inflamației, a tumefierii articulare și a căldurii, și scăderea sensibilității la palparea articulației.
- Ameliorarea simptomelor include reducerea durerii articulare și a redorii matinale, întârzierea apariției astheniei în a doua jumătate a zilei și îmbunătățirea capacității funcționale pentru activități de rutină.
- Radiografiile articulare periodice pot fi utile în evaluarea progresiei bolii.
- Monitorizarea prin teste de laborator are importanță redusă în evaluarea răspunsului terapeutic, dar este esențială pentru detectarea și prevenirea efectelor adverse ale medicamentelor (a se vedea **Tabelul 4–2**).
- Pacienții ar trebui întrebați frecvent în legătură cu prezența simptomelor care ar putea fi asociate reacțiilor adverse (a se vedea **Tabelul 4–3**).

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 91, „Rheumatoid Arthritis", autori Kimberly Wahl și Arthur A. Schuna, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Terry L. Schwinghammer

CAPITOLUL 5

Sindroamele coronariene acute

- *Sindromul coronarian acut* (SCA) include toate sindroamele caracterizate prin ischemie miocardică acută rezultată în urma unui dezechilibru între consumul și aportul miocardic de oxigen.
- SCA se clasifică în funcție de modificările observate pe electrocardiogramă (ECG) în: (1) infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) sau (2) SCA fără supradenivelare de segment ST (SCA-NSTE), care include infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) și angina instabilă (AI).

FIZIOPATOLOGIE

- Disfuncția endotelială, inflamația și formarea de striații lipidice contribuie la dezvoltarea de plăci aterosclerotice coronariene.
- Prin ruptura unei plăci aterosclerotice, expunerea colagenului și a factorului tisular induce aderare și activare plachetară, promovând eliberarea de adenozin difosfat (ADP) și tromboxan A_2 din trombocite, ceea ce duce la vasoconstricție și activare plachetară. Are loc o modificare conformațională a glicoproteinei IIb/IIIa de pe suprafața trombocitelor, ducând la agregarea lor prin punți de fibrinogen.
- Simultan are loc activarea căii extrinseci a coagulării, în urma contactului sângelui cu nucleul lipidic trombogenic și cu endoteliul, structuri bogate în factor tisular. Aceasta duce la formarea cheagului de fibrină alcătuit din rețeaua de fibrină, trombocite agregate și eritrocite prinse în ochiurile rețelei.
- Subtipurile de infarct miocardic (IM) se bazează pe etiologie:
  - ✓ Tipul 1: Ruptura, fisura sau eroziunea unei plăci aterosclerotice (90% din cazuri);
  - ✓ Tipul 2: Reducerea aportului sau creșterea consumului miocardic de oxigen în absența unui proces coronarian;
  - ✓ Tipul 3: IM care duce la deces fără posibilitatea determinării biomarkerilor;
  - ✓ Tipul 4: IM asociat cu intervenția coronariană percutanată (*percutaneous coronary intervention* – PCI; Tipul 4a) sau cu tromboza stentului (Tipul 4b); și
  - ✓ Tipul 5: IM asociat cu bypass-ul aorto-coronarian (*coronary artery bypass graft* – CABG).
- Remodelarea ventriculară post-IM se caracterizează prin dilatarea ventriculului stâng (VS) și reducerea funcției de pompă, ducând la insuficiență cardiacă (IC).
- Complicațiile IM sunt șocul cardiogen, IC, disfuncția valvulară, aritmiile, pericardita, accidentul vascular cerebral (AVC) în urma embolizării unui tromb intraventricular, tromboembolismul venos, ruptura de perete liber sau sept ventricular, formarea de anevrism și tahiaritmiile ventriculare și atriale.

TABLOU CLINIC

- Simptomul predominant este durerea retrosternală (de obicei în repaus), angina nou instalată severă sau angina agravată care durează cel puțin 20 de minute. Disconfortul poate să iradieze la nivelul umărului, brațului stâng, spatelui sau al mandibulei. Angina poate fi însoțită de greață, vomă, diaforeză și dispnee.
- În cadrul examenului obiectiv, nu există semne specifice care ar putea să indice SCA. Totuși, pacientul cu SCA poate prezenta semne de IC acută decompensată sau aritmii.

DIAGNOSTIC

- Trebuie obținut un ECG cu 12 derivații în 10 minute de la prezentare. Modificările care indică ischemie miocardică sau IM sunt supradenivelarea de segment ST, subdenivelarea de segment ST și inversarea undei T. Blocul de ramură stângă nou instalat cu disconfort toracic este de asemenea specific IM acut. Unii pacienți cu ischemie miocardică nu prezintă modificări ECG, deci trebuie evaluați markerii biochimici și factorii de risc pentru boala arterială coronariană (BAC).
- Diagnosticul de IM este stabilit pe baza detectării creșterii și/sau scăderii biomarkerilor cardiaci (în principal troponinele T și I) cu cel puțin o unitate peste percentila 99 din limita maximă de referință, și cel puțin una dintre următoarele: (1) simptome de ischemie; (2) modificări semnificative noi ale segmentului ST–undei T sau bloc de ramură stângă nou instalat; (3) unde Q patologice; sau (4) evidențierea imagistică a unei pierderi noi de miocard viabil sau a unei tulburări de cinetică parietală nou apărute. În general, proba de sânge se recoltează la prezentare și la 3–6 ore de la debutul simptomelor.
- Pe baza simptomelor, a istoricului medical, a ECG-ului și a biomarkerilor pacienții sunt stratificați în categorii de risc scăzut de deces, intermediar sau crescut, IM sau probabilitate de eșec terapeutic, ce necesită de urgență angiografie coronariană sau PCI.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: obiectivele pe termen scurt sunt: (1) restabilirea precoce a fluxului coronarian pentru prevenirea expansiunii infarctului (în caz de IM) sau prevenirea ocluzării complete și a IM (în caz de AI), (2) prevenirea decesului sau a altor complicații, (3) prevenirea reocluzării coronariene, (4) ameliorarea disconfortului toracic ischemic și (5) ameliorarea modificărilor de segment ST și undă T pe ECG. Obiectivele pe termen lung sunt controlul factorilor de risc cardiovascular (CV), prevenirea altor evenimente CV și îmbunătățirea calității vieții.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

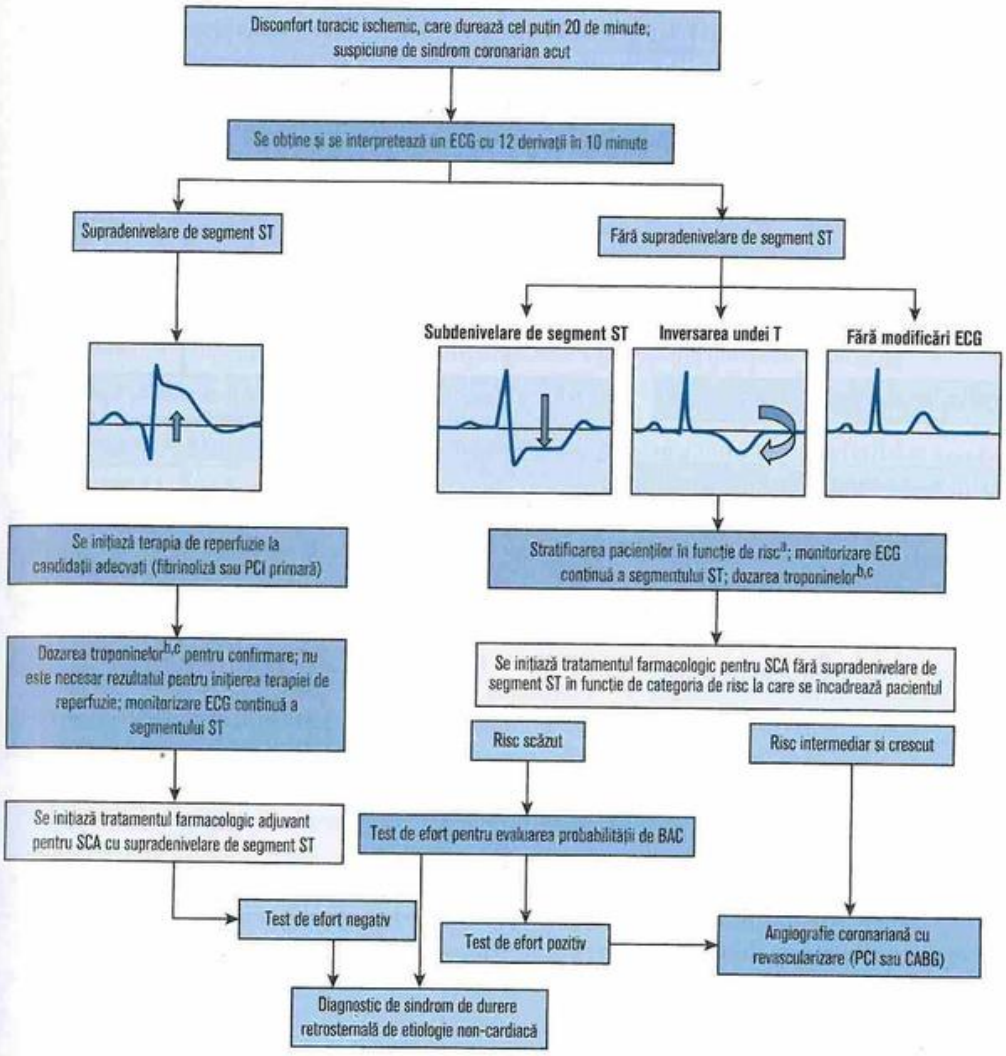
- Măsurile generale includ spitalizarea, oxigenoterapia în caz de saturație scăzută, monitorizarea continuă a segmentului ST în mai multe derivații pentru a detecta aritmii și ischemie, monitorizarea frecventă a semnelor vitale, repaus la pat timp de 12 ore în cazul pacienților stabili hemodinamic, utilizarea de laxative emoliente pentru evitarea manevrei Valsalva și ameliorarea durerii.
- Se evaluează funcția renală (creatinina serică, clearance-ul creatininei) pentru identificarea pacienților care necesită ajustarea dozelor și a celor cu risc crescut de morbiditate și mortalitate.
- Se efectuează o hemoleucogramă completă și teste de coagulare (aPTT, INR) deoarece majoritatea pacienților vor primi terapie antitrombotică.
- Determinarea profilului lipidic este opțională.
- Pacienții trebuie triați și tratați în funcție de categoria de risc la care se încadrează (**Fig. 5–1**).
- În cazul pacienților cu STEMI riscul de deces este crescut, deci trebuie inițiată de urgență terapia de reperfuzie și tratamentul farmacologic adjuvant.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- În cazul pacienților cu STEMI care se prezintă în primele 12 ore de la debutul simptomelor, tratamentul de elecție este reperfuzarea precoce a arterei infarctizate prin PCI primară, efectuată în mai puțin de 90 de minute de la primul contact medical.
- În cazul pacienților cu SCA-NSTE, ghidurile de tratament recomandă o strategie invazivă precoce (în mai puțin de 24 ore) prin cateterism cardiac, angiografie coronariană și revascularizare prin PCI sau CABG în cazul pacienților încadrați în categoria de risc crescut; aceeași abordare trebuie luată în considerare și în cazul pacienților din celelalte categorii de risc.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ INIȚIALĂ ÎN STEMI (FIG. 5–2)

- Pe lângă terapia de reperfuzie, toți pacienții cu STEMI și fără contraindicații trebuie să primească, din prima zi de spitalizare, preferabil în unitatea de urgență: (1) oxigen intranazal (dacă saturația în oxigen este scăzută), (2) nitroglicerină (NTG) cu administrare sublinguală (SL), (3) acid acetilsalicilic (AAS) în doză mică, (4) antiagregant plachetar inhibitor $P2Y_{12}$, (5) anticoagulare cu bivalirudină, heparină nefracționată (HNF), enoxaparină sau fondaparină (în funcție de strategia de reperfuzie).



[a]Așa cum este descris în Tabelul 17-1 din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach.*
[b]„Pozitiv": Peste valoarea limită de diagnostic a infarctului miocardic.
[c]„Negativ": Sub valoarea limită de diagnostic a infarctului miocardic.

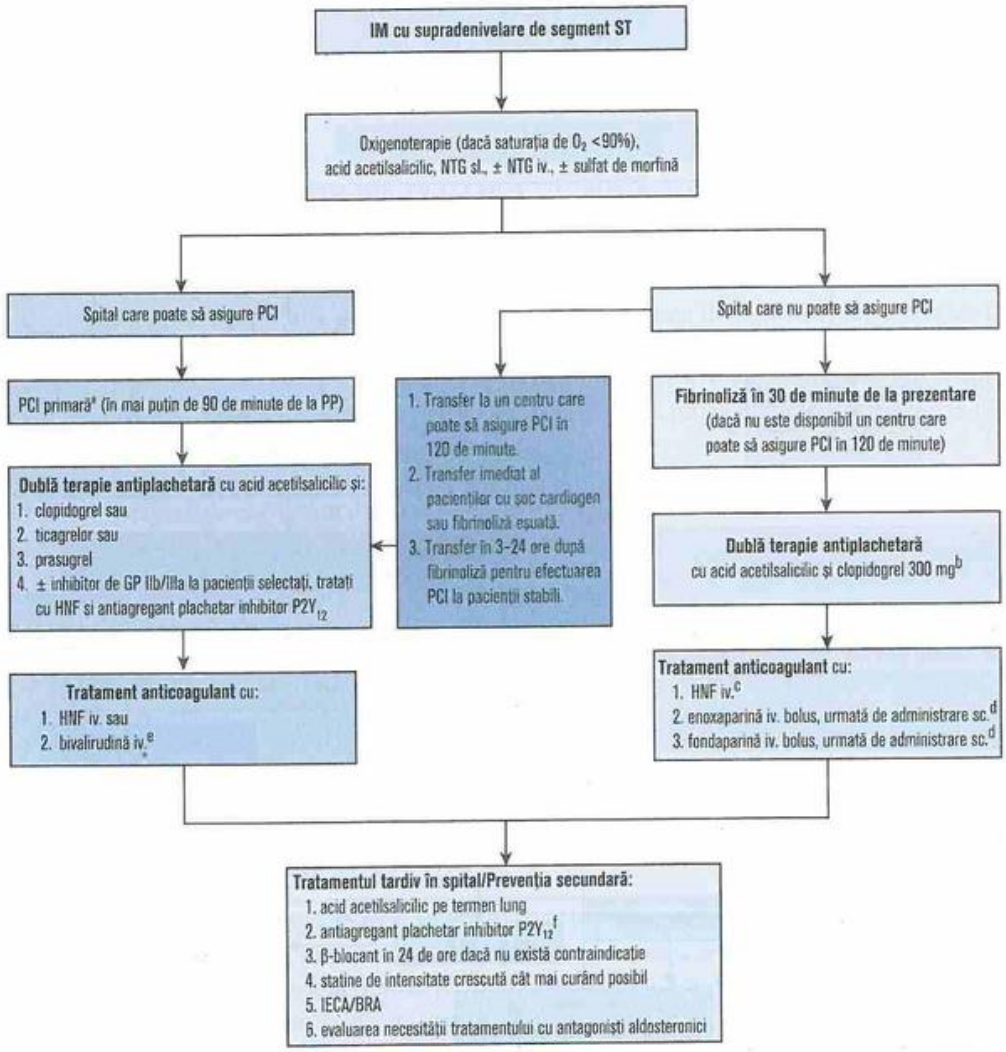
(SCA, sindrom coronarian acut; CABG, bypass aorto-coronarian; BAC, boală arterială coronariană, ECG, electrocardiogramă; PCI, intervenție coronariană percutanată)

FIGURA 5–1. Evaluarea pacientului cu sindrom coronarian acut. (Modificat din Rogers KC, de Denus S, Finks SW. Acute Coronary Syndromes. In: Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Wells BG, et al, eds. *Pharmacotherapy: Principles and Practice*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2016:111–136.)

- Administrarea unui inhibitor de glicoproteină IIb/IIIa asociat cu HNF poate fi luată în considerare la pacienții supuși PCI primare.
- NTG intravenoasă poate fi luată în considerare la anumiți pacienți.
- Administrarea de β-blocante în momentul prezentării poate fi luată în considerare la pacienții cu hipertensiune arterială și ischemie în desfășurare, dar fără șoc cardiogen sau alte contraindicații.
- Administrarea de morfină ca analgezic și venodilatator pentru scăderea presarcinii poate fi luată în considerare la pacienții cu angină refractară, însă utilizarea sa trebuie limitată.
- Administrarea unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) este recomandată în primele 24 de ore pacienților cu IM anterior sau cu fracție de ejecție a VS (FEVS) ≤40% și care nu au contraindicații.

Terapie fibrinolitică

- Un agent fibrinolitic este indicat pacienților cu STEMI care se prezintă în primele 12 ore de la debutul disconfortului toracic la un spital care nu are infrastructura necesară efectuării PCI, și care au supradenivelare ST de cel puțin 1 mm în două sau mai multe derivații adiacente, nu au



[a]Opțiunile de după angiografie coronariană includ și tratamentul exclusiv medicamentos sau bypass-ul aorto-coronarian (CABG).
[b]Clopidogrelul este inhibitorul $P2Y_{12}$ recomandat în caz de tratament fibrinolitic. Nu se recomandă administrarea dozei de încărcare pacienților cu vârstă ≥75 de ani.
[c]Administrată timp de până la 48 de ore sau până la revascularizare.
[d]Administrată pe durata spitalizării, până la 8 zile sau până la revascularizare.
[e]În cazul pacienților pretratați cu HNF, se întrerupe perfuzia de HNF cu 30 de minute înaintea administrării bivalirudinei (bolus plus perfuzie).
[f]În cazul pecienților cu STEMI tratați cu fibrinolitice sau care nu primesc terapie de reperfuzie, clopidogrelul se administrează cel puțin 14 zile sau ideal timp de 1 an.

(IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; BRA, blocant al receptorilor angiotensinei II; GP, glicoproteină; HNF, heparină nefracționată, IM, infarct miocardic; iv., intravenos; NTG, nitroglicerină; PCI, intervenție coronariană percutanată; PP, prezentarea pacientului; sc., subcutanat; sl., sublingual)

FIGURA 5–2. Tratamentul farmacologic inițial în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. (Reprodus cu permisiune din Rogers KC, de Denus S, Finks SW. Acute Coronary Syndromes. In: Chisholm-Burns MA, et al, eds. Pharmacotherapy: Principles and Practice. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2016:111-136.)

contraindicație absolută la tratamentul fibrinolitic și nu pot fi transferați la un centru care poate să asigure PCI în mai puțin de 120 minute de la prezentarea pacientului. Utilizarea fibrinoliticelor între 12 și 24 de ore de la debutul simptomelor este recomandată doar pacienților cu ischemie în desfășurare.

- Nu este necesară obținerea rezultatelor dozării troponinelor înaintea inițierii terapiei fibrinolitice.
- Contraindicațiile la tratamentul fibrinolitic sunt: hemoragia intracraniană în antecedente, anomalia cerebrovasculară cunoscută (de ex., malformații arterio-venoase), tumorile cerebrale, AVC ischemic în ultimele 3 luni, sângerarea activă (cu excepția menstruației), traumatismele craniene sau faciale în ultimele 3 luni. În aceste situații se preferă PCI primară.

- Un agent cu specificitate pentru fibrina de la nivelul trombului (alteplază, reteplază sau tenecteplază) este preferat streptokinazei, cu activitate nespecifică.
- Pacienții selectați trebuie tratați cât mai repede, pe cât posibil în primele 30 de minute de la prezentare, cu una dintre următoarele scheme:
  - ✓ **Alteplază**: 15 mg iv. în bolus, urmată de perfuzie cu 0,75 mg/kg (maxim 50 mg) timp de 30 de minute, urmată de perfuzie cu 0,5 mg/kg (maxim 35 mg) timp de 60 de minute (doza maximă 100 mg)
  - ✓ **Reteplază**: o doză de 10 unități iv. în 2 minute, repetată peste 30 de minute
  - ✓ **Tenecteplază**: o singură doză administrată iv. în bolus timp de 5 secunde, în funcție de greutatea pacientului: 30 mg dacă are ≤60 kg; 35 mg dacă are între 60–69,9 kg; 40 mg dacă are între 70–79,9 kg; 45 mg dacă are între 80–89,9 kg și 50 mg dacă are ≥90 de kg
  - ✓ **Streptokinază**: 1,5 milioane de unități în 50 ml de ser fiziologic sau dextroză 5%, administrate timp de 60 de minute
- Cele mai grave reacții adverse ale fibrinoliticelor sunt hemoragia intracraniană (HIC) și hemoragia majoră. Riscul de HIC este mai crescut în cazul agenților specifici pentru fibrina de la nivelul trombului decât în cazul streptokinazei. Totuși, riscul de hemoragie sistemică, alta decât HIC este mai crescut în cazul streptokinazei decât în cazul agenților specifici.

Acid acetilsalicilic

- **Acidul acetilsalicilic (AAS)** este recomandat tuturor pacienților fără contraindicații, în primele 24 de ore, înainte sau după sosirea la spital. Administrarea AAS aduce beneficii suplimentare tratamentului fibrinolitic în ceea ce privește mortalitatea.
- Doza recomandată este de 162–325 mg sub formă de comprimate convenționale (acestea pot fi mestecate pentru un efect mai rapid) indiferent de strategia de reperfuzie aleasă. Pacienții supuși PCI, fără tratament anterior cu AAS, trebuie să primească 325 mg sub formă de comprimate convenționale.
- După PCI, se recomandă administrarea dozei de întreținere de 75–162 mg/zi, care trebuie continuată pe termen lung. Din cauza riscului crescut de sângerare în cazul pacienților aflați sub tratament cu AAS și inhibitor $P2Y_{12}$, după PCI se preferă AAS în doză mică (81 mg/zi).
- În caz de STEMI se întrerupe tratamentul cu alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (COX-2), din cauza riscului crescut de deces, reinfarctizare, IC și de ruptură miocardică.
- Reacțiile adverse cele mai frecvente la administrarea AAS sunt dispepsia și greața. Pacienții trebuie informați asupra riscului de hemoragie gastrointestinală.

Inhibitori $P2Y_{12}$

- Clopidogrel, prasugrel și ticagrelor sunt agenți orali care blochează receptorul $P2Y_{12}$, un subtip al receptorilor ADP de la suprafața trombocitelor; astfel inhibă legarea ADP-ului de receptor și exprimarea receptorilor GP IIb/IIIa, reducând agregarea plachetară. Dozele recomandate sunt:
  - ✓ **Clopidogrel**: doză de încărcare de 300 mg administrată oral, urmată de 75 mg/zi la pacienții sub tratament fibrinolitic și pentru cei fără terapie de reperfuzare. Trebuie evitată doza de încărcare în cazul pacienților cu vârsta ≥75 de ani. Se recomandă o doză de încărcare de 600 mg înainte de PCI primară, însă în cazul administrării fibrinoliticelor în ultimele 24 de ore, doza recomandată este de 300 mg.
  - ✓ **Prasugrel**: doză de încărcare de 60 mg administrată oral, urmată de 10 mg/zi în cazul pacienților cu greutate ≥60 kg. Trebuie luată în considerare doza zilnică de 5 mg pentru pacienții cu greutate <60 kg.
  - ✓ **Ticagrelor**: doză de încărcare de 180 mg administrată oral pacienților supuși PCI primare, urmată de o doză de întreținere de 90 mg de 2 ori/zi.
- **Cangrelor** este un medicament iv. indicat ca adjuvant la PCI pentru a reduce IM periprocedural, revascularizarea repetată și tromboza stentului în cazul pacienților netratați cu inhibitori $P2Y_{12}$ orali sau programați pentru tratament cu inhibitori de GP IIb/IIIa. Doza recomandată este de 30 μg/kg iv. bolus înainte de PCI, urmată de perfuzie cu 4 μg/kg/min pe toată durata procedurii sau cel puțin 2 ore în cazul unei intervenții mai scurte.
- Tuturor pacienților cu STEMI le este recomandată asocierea AAS cu un inhibitor $P2Y_{12}$. Pacienților supuși PCI primare le este recomandată administrarea de clopidogrel, prasugrel,

ticagrelor sau cangrelor iv. asociat cu AAS, pentru a preveni tromboza subacută a stentului și evenimentele CV pe termen lung.

- Pentru pacienții supuși PCI (STEMI sau SCA-NSTE) durata recomandată a tratamentului cu inhibitori $P2Y_{12}$ este de cel puțin 12 luni, indiferent de tipul stentului implantat (metalic sau activ farmacologic).
- În cazul pacienților care vor fi supuși la CABG, tratamentul cu clopidogrel sau ticagrelor trebuie întrerupt cu 5 zile înainte, iar tratamentul cu prasugrel cu 7 zile înainte de intervenție, pentru a reduce riscul de hemoragie postoperatorie, în afară de cazul în care necesitatea revascularizării depășește riscul hemoragic. Intervențiile chirurgicale urgente pot fi efectuate la 24 de ore după întreruperea tratamentului.
- Reacțiile adverse cele mai frecvente la administrarea prasugrelului și a clopidogrelului sunt greața, voma și diareea (2–5% dintre pacienți). Până la 6% dintre pacienți dezvoltă hipersensibilitate la clopidogrel (de obicei erupție cutanată). Purpura trombotică trombocitopenică a fost raportată rar în cazul clopidogrelului. În cazul ticagrelorului poate să apară greață (4%), diaree (3%), dispnee (până la 19%) și rar extrasistole ventriculare și bradiaritmii.
- În cazul pacienților cu STEMI tratați cu fibrinolitice, tratamentul precoce cu clopidogrel 75 mg/zi în timpul spitalizării și până la 28 de zile după, reduce mortalitatea și reinfarctizarea, fără creșterea riscului de hemoragie majoră. La adulți cu vârsta ≤75 de ani tratați cu fibrinolitice, tratamentul cu clopidogrel poate fi inițiat cu o doză de încărcare de 300 mg.
- În cazul pacienților cu STEMI care nu sunt supuși PCI primare și nu primesc fibrinolitice, inhibitorul $P2Y_{12}$ de elecție este clopidogrelul (asociat cu AAS); acesta trebuie continuat cel puțin 14 zile (și până la 1 an). Ticagrelorul poate fi luat în considerare la pacienții cu SCA, netratați cu fibrinolitice.

Inhibitori ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa

- Inhibitorii de GP IIb/IIIa blochează calea finală comună a agregării plachetare, și anume legarea trombocitelor prin punți de fibrinogen între receptorii GP IIb și IIIa de pe suprafața trombocitelor.
- Abciximab (administrat iv. sau intracoronarian), eptifibatida sau tirofiban pot fi administrate pacienților cu STEMI supuși PCI primare, tratați cu HNF. Nu este recomandată administrarea de inhibitor de GP IIb/IIIa pacienților cu STEMI care nu vor fi supuși PCI.
- **Abciximab**: 0,25 mg/kg iv. bolus administrat cu 10–60 de minute înainte de PCI, urmat de 0,125 µg/kg/min (maximum 10 µg/min) timp de 12 ore.
- **Eptifibatida:** 180 µg/kg iv. bolus, repetat la 10 minute, urmat de perfuzie cu 2 µg/kg/min timp de 18–24 ore după PCI.
- **Tirofiban**: 25 µg/kg iv. bolus, urmat de 0,15 µg/kg/min timp de 18–24 ore după PCI.
- Utilizarea de rutină a inhibitorilor de GP IIb/IIIa nu este recomandată pacienților tratați cu fibrinolitice sau bivalirudină, din cauza riscului crescut de hemoragie.
- Reacția adversă cea mai importantă a inhibitorilor de GP IIb/IIIa este hemoragia. Este contraindicată administrarea acestora pacienților cu AVC hemoragic în antecedente sau AVC ischemic recent. Riscul hemoragic este crescut la pacienții cu afecțiuni renale cronice; în cazul insuficienței renale trebuie redusă doza de tirofiban și eptifibatidă. Trombocitopenia mediată imunologic apare la aproximativ 5% dintre pacienții tratați cu abciximab și la mai puțin de 2% dintre cei tratați cu eptifibatidă sau tirofiban.

Anticoagulante

- HNF sau bivalirudina ar fi de preferat în cazul pacienților supuși PCI primare, iar HNF, enoxaparina sau fondaparina pot fi utilizate în cazul celor supuși fibrinolizei.
- Doza inițială de **HNF** pentru PCI primară este de 50–70 UI/kg iv. bolus, dacă va fi administrat și un inhibitor de GP IIb/IIIa, iar dacă nu, 70–100 UI/kg. Se administrează doze suplimentare iv. în bolus pentru a menține timpul de coagulare la valoarea țintă. Doza inițială de HNF asociată cu fibrinolitice este de 60 UI/kg iv. bolus (maximum 4 000 UI), urmată de perfuzie cu 12 UI/kg/h (maximum 1 000 UI/h). La pacienții cu SCA-STE tratați cu fibrinolitice, doza de HNF trebuie ajustată astfel încât timpul de tromboplastină parțială activată (aPTT) să fie de 1,5–2 ori valoarea fiziologică la pacienți control (50–70 secunde). Primul aPTT se determină la 3 ore la

pacienții cu SCA-STE tratați cu fibrinolitice și la 4–6 ore la pacienții fără tratament trombolitic sau care sunt supuși PCI. Tratamentul se continuă timp de 48 de ore sau până la terminarea PCI.

- Doza recomandată de **enoxaparină** este de 1 mg/kg administrată subcutanat (sc.) la 12 ore (dacă clearance-ul creatininei [ClCr] ≥30 ml/min) sau la 24 de ore în caz de insuficiență renală (ClCr 15–29 ml/min). La pacienții cu STEMI tratați cu fibrinolitice, doza de enoxaparină de 30 mg iv. bolus este urmată imediat de doza de 1 mg/kg sc. la fiecare 12 ore, dacă vârsta pacientului este <75 de ani. La pacienții cu vârsta ≥75 de ani doza de enoxaparină este de 0,75 mg/kg sc. la fiecare 12 ore. Tratamentul se continuă până la externare sau timp de 8 zile.
- Doza recomandată de **bivalirudină** pentru pacienții cu STEMI supuși PCI este de 0,75 mg/kg iv. bolus, urmată de perfuzie cu 1,75 mg/kg/h. Tratamentul se întrerupe după PCI sau se continuă cu 0,25 mg/kg/h, dacă este necesară o anticoagulare prelungită.
- Doza recomandată de **fondaparinux** este de 2,5 mg iv. bolus, urmată de 2,5 mg sc. o dată/zi, începând cu ziua 2 de spitalizare.
- La pacienții supuși PCI se întrerupe tratamentul anticoagulant imediat după intervenție. La pacienții tratați cu anticoagulant asociat cu un fibrinolitic, se continuă administrarea de HNF cel puțin 48 de ore, iar enoxaparina și fondaparinux, pe durata spitalizării, până la 8 zile. La pacienții care nu primesc terapie de reperfuzare, HNF poate fi administrată timp de 48 de ore, iar enoxaparina și fondaparina pe toată durata spitalizării.

β-Blocante

- Beneficiile terapeutice rezultă din blocarea receptorilor β_1 din miocard, ceea ce determină reducerea frecvenței cardiace, reducerea contractilității miocardului și a PA, scăzând astfel consumul miocardic de oxigen. Scăderea frecvenței cardiace duce la prelungirea diastolei, astfel ameliorându-se umplerea ventriculară și perfuzarea coronariană.
- β-Blocantele reduc riscul de ischemie recurentă, mărimea infarctului, riscul de reinfarctizare și de aritmii ventriculare în primele ore și zile după IM.
- Din cauza riscului precoce de șoc cardiogen la pacienții susceptibili, administrarea β-blocantelor (mai ales iv.) se limitează la pacienții care se prezintă cu hipertensiune sau semne de ischemie miocardică și nu au semne sau simptome de IC acută. Pacienții care urmează tratament cu β-blocante pot continua tratamentul.
- Dozele uzuale de β-blocante, cu valoarea țintă a frecvenței cardiace între 50–60 bătăi/min:
  - ✓ **Metoprolol:** 5 mg iv. în bolus lent (în 1–2 minute), repetate la fiecare 5 minute, până la doza de 15 mg. După 1–2 ore se administrează 25–50 mg oral, la fiecare 6 ore. Dacă se dorește o atitudine foarte precaută, se reduce doza inițială la 1–2 mg. Dacă este cazul, poate fi luată în considerare omiterea dozelor iv. și inițierea tratamentului cu doza orală.
  - ✓ **Propranolol:** 0,5–1 mg iv. lent. După 1–2 ore se administrează 40–80 mg, oral, la fiecare 6–8 ore. Poate fi luată în considerare omiterea dozei inițiale iv.
  - ✓ **Atenolol:** 5 mg iv., repetate la 5 minute, apoi 50–100 mg oral o dată pe zi începând cu 1–2 ore după doza iv. Doza inițială iv. poate fi omisă.
- Reacțiile adverse cele mai grave la administrarea precoce în SCA sunt hipotensiunea, IC acută, bradicardia și blocul atrio-ventricular. Tratamentul inițial acut cu β-blocante nu este recomandat la pacienții cu IC acută, însă poate fi inițiat înainte de externare, după tratarea IC acute.
- Terapia cu β-blocante trebuie continuată cel puțin 3 ani la pacienții cu funcție VS normală, și pe termen lung la pacienții cu disfuncție sistolică a VS și FEVS ≤40%.

Statine

- Se recomandă administrarea unei statine în regim de intensitate crescută (80 mg **atorvastatină** sau 40 mg **rosuvastatină**) tuturor pacienților înainte de PCI (indiferent de terapia hipolipemiantă anterioară) pentru a reduce frecvența IM periprocedural (IM tipul 4a) după PCI.

Nitrați

- NTG are efect venodilatator; astfel, scade presarcina și consumul miocardic de oxigen. Scade și PA prin vasodilatație arterială, ceea ce, de asemenea, duce la scăderea consumului miocardic de oxigen. Vasodilatația arterială ameliorează spasmul arterial coronarian și îmbunătățește fluxul coronarian și oxigenarea miocardului.

- Se administrează un comprimat de NTG sl. (0,4 mg) la prezentare, repetat la intervale de 5 minute, până la trei doze pentru ameliorarea durerii toracice și a ischemiei miocardice.
- **NTG intravenoasă** este recomandată la pacienții cu SCA fără contraindicație și care prezintă disconfort toracic persistent, IC sau PA crescută necontrolată. Doza uzuală este de 5–10 μg/min în perfuzie, crescută până la 75–100 μg/min, până la ameliorarea simptomelor sau apariția reacțiilor adverse (de ex., cefalee sau hipotensiune). Tratamentul se întrerupe după 24–48 de ore.
- Nitrații administrați oral au o utilizare limitată în tratamentul SCA, deoarece studiile clinice nu au dovedit beneficiul terapiei cu nitrați oral, administrată după cea iv., în reducerea mortalității în IM acut.
- Reacțiile adverse cele mai importante ale nitraților sunt tahicardia, bufeurile, cefaleea și hipotensiunea arterială. Nitrații sunt contraindicați la pacienții care au luat inhibitori de fosfodiesterază-5, sildenafil sau vardenafil în ultimele 24 de ore sau tadalafil în ultimele 48 de ore.

Blocante ale canalelor de calciu

- Blocantele canalelor de calciu (BCC) sunt recomandate după STEMI la pacienții care au contraindicație la β-blocante, pentru ameliorarea simptomelor de ischemie. În afară de ameliorarea simptomelor, BCC au puține beneficii clinice, de aceea trebuie evitate în managementul acut al SCA, în afară de cazul în care există simptome care necesită BCC sau pacientul are contraindicație la β-blocante.
- Se preferă un BCC care reduce frecvența cardiacă (diltiazem sau verapamil), dacă pacientul nu prezintă disfuncție sistolică a VS, bradicardie sau bloc atrio-ventricular. În cazurile respective este recomandată amlodipina sau felodipina. Nifedipina trebuie evitată, deoarece produce activare simpatică reflexă, tahicardie și agravarea ischemiei miocardice.
  - ✓ **Diltiazem:** 120–360 mg o dată/zi sub formă de comprimate cu eliberare prelungită
  - ✓ **Verapamil:** 180–480 mg o dată/zi sub formă de comprimate cu eliberare prelungită
  - ✓ **Amlodipină:** 5–10 mg, oral, o dată/zi

TERAPIE FARMACOLOGICĂ INIȚIALĂ ÎN SCA-NSTE (FIG. 5–3)

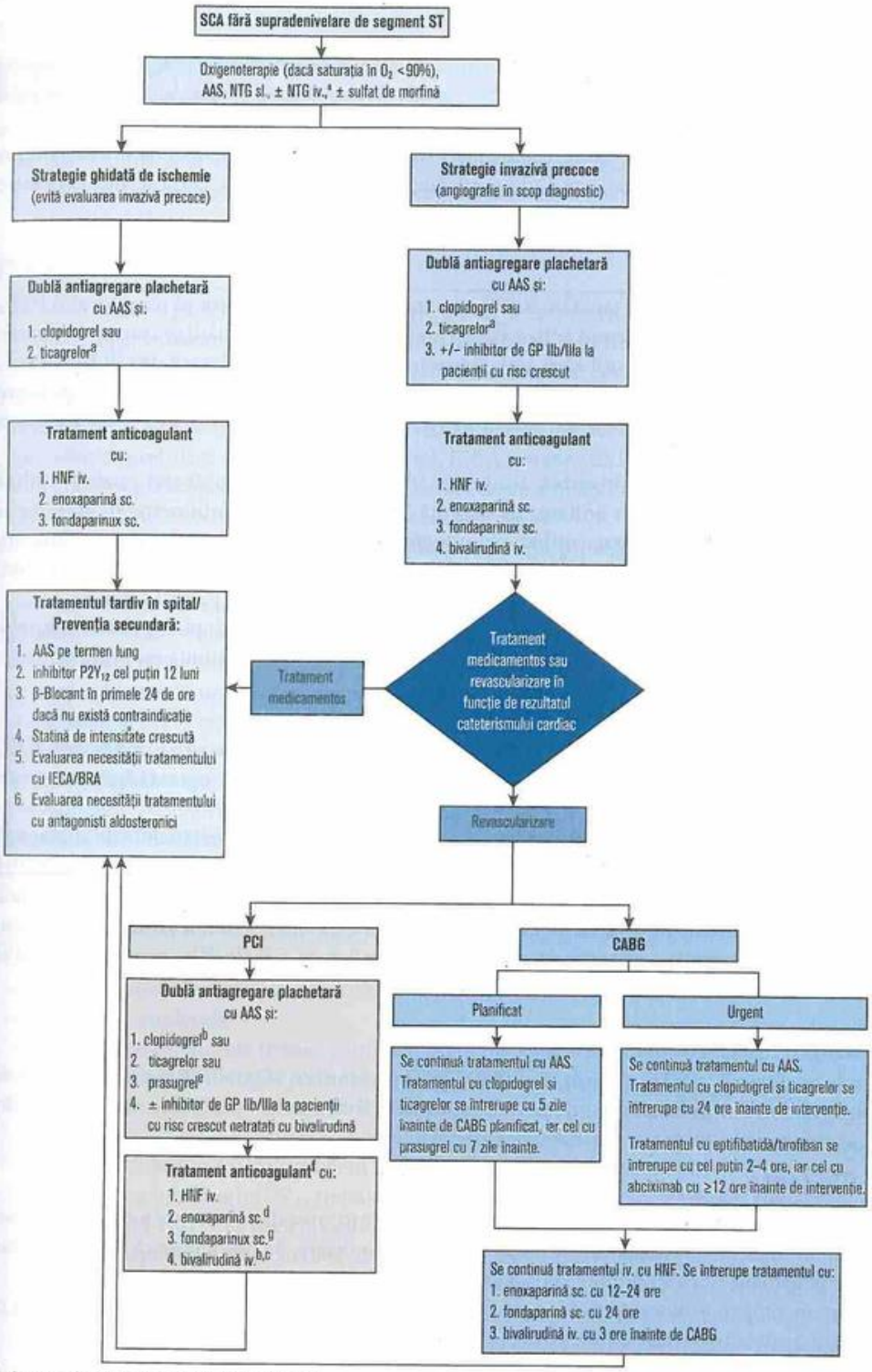
- Tratamentul farmacologic inițial în SCA-NSTE este similar cu cel din STEMI.
- În absența contraindicațiilor, toți pacienții trebuie să primească în unitatea de urgență oxigenoterapie (dacă saturația în oxigen este scăzută), NTG sl., AAS și un anticoagulant (HNF, enoxaparină, fondaparinux sau bivalirudină).
- Se recomandă efectuarea precoce a angiografiei la pacienții cu risc crescut și poate fi luată în considerare administrarea de inhibitor de GP IIb/IIIa (opțional asociat cu HNF sau enoxaparină, însă nu cu bivalirudină).
- Se recomandă administrarea unui inhibitor $P2Y_{12}$ tuturor pacienților. Selectarea inhibitorului și momentul administrării depind de strategia terapeutică aleasă.
- La anumiți pacienți poate fi luată în considerare administrarea iv. de β-blocante și de NTG.
- La pacienții fără șoc cardiogen se recomandă inițierea tratamentului oral cu β-blocante în primele 24 de ore.
- Morfina este recomandată la pacienții cu angină refractară, așa cum este descris anterior.
- În SCA-NSTE nu se administrează fibrinolitice.

Acid acetilsalicilic

- La pacienții cu SCA-NSTE tratați cu **AAS**, riscul de deces sau IM este redus cu aproximativ 50%, față de pacienții fără tratament antiagregant plachetar. Dozele sunt aceleași ca și în SCA-STE și tratamentul trebuie continuat pe termen lung.

Anticoagulante

- În caz de strategie invazivă precoce (angiografie coronariană precoce și PCI) este recomandată administrea de **HNF**, **enoxaparină**, **fondaparinux** sau **bivalirudină**.
- În cazul strategiei ghidate de ischemie (fără angiografie coronariană sau revascularizare) se recomandă enoxaparina, HNF sau fondaparinux în doză mică.



[a]Pentru anumiți pacienți, consultați Tabelul 17-2.
[b]Recomandat la pacienții cu risc crescut de hemoragie.
[c]La pacienții pretratați cu HNF, se întrerupe perfuzia de HNF cu 30 de minute înaintea administrării bivalirudinei (bolus plus perfuzie).
[d]Poate fi necesară suplimentarea dozei de enoxaparină prin administrare iv.; consultați Tabelul 17-2 din *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach.*
[e]Este contraindicat la pacienții cu AVC/accident ischemic tranzitor în antecedente, cu vârsta >75 de ani sau greutatea ≤60 kg.
[f]Enoxaparina sc. sau HNF pot fi continuate la o doză mai scăzută pentru profilaxia tromboembolismului venos.
(AAS, acid acetilsalicilic; BAC, boală arterială coronariană; BRA, blocant al receptorilor angiotensinei II; CABG, bypass aorto-coronarian; GP, glicoproteină; HNF, heparină nefracționată; IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; iv., intravenos; im., intramuscular; NTG, nitroglicerină; PCI, intervenție coronariană percutanată; sc., subcutanat; SCA, sindrom coronarian acut; sl., sublingual)

FIGURA 5-3. Tratamentul farmacologic inițial în SCA fără supradenivelare de segment ST. (Reprodus cu permisiune din Rogers KC, de Denus S, Finks SW. Acute Coronary Syndromes. In: Chisholm-Burns MA, et al, eds. *Pharmacotherapy: Principles and Practice*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2016:111–136.)

- Tratamentul cu HNF se continuă cel puțin 48 de ore, cel cu enoxaparină sau fondaparinux până la externare (sau timp de 8 zile, în cazul unei spitalizări mai lungi), iar cel cu bivalirudină până la terminarea PCI sau a angiografiei (sau maximum 72 de ore după PCI).
- La pacienții cu SCA-NSTE doza recomandată de HNF este de 60 UI/kg iv. bolus (maximum 4 000 UI), urmată de perfuzie cu 12 UI/kg/h (maximum 1 000 UI/h). Doza se ajustează astfel încât aPTT să fie de 1,5–2 ori valoarea fiziologică la pacienți control.

Inhibitori $P2Y_{12}$

- La majoritatea pacienților cu SCA-NSTE este recomandat un inhibitor al receptorului $P2Y_{12}$ (plus AAS). Aceștia sunt agenții antiagreganți preferați datorită eficacității și ușurinței utilizării, ceea ce a dus la reducerea utilizării antiagregantelor iv., precum inhibitorii de GP IIb/IIIa.
- În cazul strategiei ghidate de ischemie, se poate folosi **ticagrelor** (de preferat) sau **clopidogrel** (doză de încărcare de 300–600 mg, urmată de 75 mg/zi) asociat cu AAS în doză mică, tratament continuat până la 12 luni.
- Dacă se alege o strategie invazivă, ticagrelor (de preferat) sau clopidogrel poate fi utilizat înainte de internare sau în unitatea de urgență. După PCI, la pacienții netratați anterior cu un inhibitor $P2Y_{12}$, se poate utiliza clopidogrel, prasugrel sau ticagrelor, iar tratamentul trebuie inițiat în timpul sau la 1 oră după intervenție, și trebuie continuat cel puțin 12 luni.
- După PCI, tratamentul dublu antiagregant plachetar se continuă cel puțin 12 luni.
- În cazul alegerii strategiei ghidate de ischemie, se poate administra clopidogrel sau ticagrelor, în asociere cu AAS. Tratamentul dublu antiagregant plachetar se continuă cel puțin 12 luni.

Inhibitori ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa

- Rolul inhibitorilor de GP IIb/IIIa în tratarea SCA-NSTE a scăzut deoarece inhibitorii $P2Y_{12}$ sunt utilizați mai devreme, iar în caz de strategie invazivă precoce se optează frecvent pentru **bivalirudină**.
- Administrarea de rutină a **eptifibatidei** (asociată cu AAS și clopidogrel) înainte de angiografie și PCI în SCA-NSTE, nu reduce evenimentele ischemice și crește riscul de hemoragie. Prin urmare, se preferă cele două opțiuni de antiagregare inițială descrise în secțiunea anterioară.
- La pacienții din categoria de risc scăzut, în cazul cărora s-a ales o strategie ghidată de ischemie, nu este recomandată utilizarea de rutină a inhibitorilor de GP IIb/IIIa, pentru că riscul de hemoragie depășește beneficiile.

Nitrați

- Este recomandată **NTG sl.**, urmată de **NTG iv.** la pacienții cu SCA-NSTE și ischemie în desfășurare, IC sau hipertensiune arterială necontrolată. Tratamentul cu NTG iv. se continuă timp de aproximativ 24 de ore după ameliorarea ischemiei.

β-Blocante

- În absența contraindicațiilor este recomandată administrarea de β-blocante pe cale orală pacienților cu SCA-NSTE în primele 24 de ore după spitalizare. Se presupune că beneficiile sunt asemănătoare cu cele obținute la pacienții cu STEMI.
- Tratamentul cu β-blocante trebuie continuat pe termen lung la pacienții cu FEVS ≤40% și cel puțin 3 ani la pacienții cu funcție normală a VS.

Blocante ale canalelor de calciu

- Ca și în cazul pacienților cu SCA-STE, tratamentul cu BCC trebuie limitat la pacienții cu contraindicație la β-blocante și la cei cu ischemie continuă în ciuda tratamentului cu β-blocante și nitrați.
- Se preferă **diltiazem** sau **verapamil**, dacă pacientul nu are disfuncție de VS, bradicardie sau bloc atrio-ventricular; în cazurile respective se preferă **amlodipina** sau **felodipina**. Este contraindicată nifedipina cu cedare imediată.

PREVENȚIA SECUNDARĂ DUPĂ IM

- Obiectivele tratamentului: obiectivele pe termen lung după IM sunt: (1) controlul factorilor de risc modificabili ai bolii coronariene (BAC); (2) prevenirea dezvoltării IC sistolice; (3) prevenirea IM recurent și a AVC; (4) prevenirea decesului, inclusiv a morții subite de cauză cardiacă; și (5) prevenirea trombozării stentului după PCI.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

- În cazul tuturor pacienților cu SCA, trebuie tratați și controlați factorii de risc modificabili, precum hipertensiunea arterială, dislipidemia, obezitatea, fumatul și diabetul zaharat (DZ).
- Este recomandată inițierea tratamentului care s-a demonstrat eficace în reducerea mortalității, IC, reinfarctizării, AVC și trombozării stentului înainte de externare, pentru prevenție secundară.
- După SCA, la toți pacienții (în absența contraindicațiilor) este recomandat tratamentul cu **AAS** (sau **clopidogrel**, dacă AAS este contraindicat), IECA și statină de intensitate crescută pe termen lung, pentru prevenția secundară a decesului, AVC sau a infarctului recurent.
- Doza zilnică de AAS nu ar trebui să depășească 81 mg/zi.
- Tratamentul oral cu un IECA trebuie inițiat precoce (în primele 24 de ore) și continuat pe termen lung la toți pacienții după IM pentru a reduce mortalitatea, reinfarctizarea și pentru a preveni IC. Tratamentul se inițiază cu doze mici, care se cresc treptat până la dozele utilizate în studiile clinice, dacă sunt bine tolerate. De exemplu:
  - ✓ **Captopril:** 6,25–12,5 mg inițial; doza țintă este de 50 mg de 2–3 ori/zi
  - ✓ **Enalapril:** 2,5–5 mg inițial; doza țintă este de 10 mg de 2 ori/zi
  - ✓ **Lisinopril:** 2,5–5 mg inițial; doza țintă este de 10–20 mg o dată/zi
  - ✓ **Ramipril:** 1,25–2,5 mg inițial; doza țintă este de 5 mg de 2 ori/zi sau 10 mg o dată/zi
  - ✓ **Trandolapril:** 1 mg inițial; doza țintă este de 4 mg o dată/zi
- Un blocant al receptorilor angiotensinei II poate fi prescris la pacienții care nu tolerează IECA și au IC și FEVS scăzută după IM:
  - ✓ **Candesartan:** 4–8 mg inițial; doza țintă este de 32 mg o dată/zi
  - ✓ **Valsartan:** 40 mg inițial; doza țintă este de 160 mg de 2 ori/zi
  - ✓ **Losartan:** 12,5–25 mg inițial; doza țintă este de 100 mg o dată/zi
- La toți pacienții, indiferent de nivelul LDL-colesterolului, este recomandată administrarea de statină de intensitate crescută. Pacienților cu vârsta ≥75 de ani le poate fi prescrisă o statină de intensitate moderată.
- Tratamentul cu β-blocante trebuie continuat cel puțin 3 ani la pacienții cu funcție ventriculară normală, și pe termen lung la pacienții cu FEVS ≤40%.
- Poate fi luată în considerare administrarea unui BCC pentru prevenirea simptomelor de angină la pacienții care nu tolerează sau au contraindicație la tratamentul cu β-blocante, dar nu este recomandată folosirea lor de rutină, în absența acestor situații speciale.
- Tratamentul cu inhibitorii $P2Y_{12}$ trebuie continuat cel puțin 1 an la majoritatea pacienților cu STEMI sau SCA-NSTE. La pacienții cu STEMI tratați cu fibrinolitice, tratamentul cu clopidogrel se continuă cel puțin 14 zile și, în mod ideal, timp de 1 an. Conform noilor ghiduri este rezonabilă continuarea tratamentului dublu antiagregant plachetar după 12 luni la pacienții cu STEMI și SCA-NSTE, care au fost tratați medicamentos, care au primit fibrinolitice sau care au fost supuși PCI, dacă riscul de hemoragie nu este crescut și pacientul nu a avut sângerare manifestă.
- Pentru reducerea mortalității trebuie luată în considerare inițierea tratamentului cu un antagonist aldosteronic (eplerenonă sau spironolactonă) în primele 7 zile după IM la pacienții tratați cu IECA (sau ARB) și β-blocant, care au FEVS ≤40%, și prezintă fie simptome de IC sau DZ.
  - ✓ **Eplerenonă:** 25 mg inițial; doza țintă este de 50 mg o dată/zi
  - ✓ **Spironolactonă:** 12,5 mg inițial; doza țintă este de 25–50 mg o dată/zi
- Se prescrie NTG sl. sau NTG spray sublingual tuturor pacienților pentru ameliorarea la nevoie a simptomelor de angină. Tratamentul cronic cu nitrați cu durată lungă de acțiune nu s-a dovedit eficient în reducerea evenimentelor coronariene după IM și nu este recomandat la pacienții cu SCA supuși tratamentului de revascularizare, numai dacă pacientul are angină pectorală stabilă sau stenoză coronariană importantă, care nu a fost revascularizată.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Parametrii de monitorizare a eficacității la pacienții cu STEMI și SCA-NSTE sunt: (1) ameliorarea disconfortului ischemic, (2) absența modificărilor ECG și (3) absența sau ameliorarea simptomelor și a semnelor de IC.
- Parametrii de monitorizare a reacțiilor adverse depind de medicamentele utilizate. Cele mai întâlnite reacții adverse ale tratamentului utilizat în SCA sunt hipotensiunea arterială și hemoragia.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 17, „Acute Coronary Sindromes", autori Kelly C. Rogers, Simon de Denus, Shannon W. Finks și Sarah A. Spinler din *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 6

Aritmiile

- *Aritmia* reprezintă pierderea ritmului cardiac, în special iregularitatea bătăilor inimii.

FIZIOPATOLOGIE

ARITMII SUPRAVENTRICULARE

- Tahicardiile supraventriculare frecvente care necesită tratament medicamentos sunt fibrilația atrială (FiA), flutterul atrial și tahicardia paroxistică supraventriculară (TPSV). Alte aritmii, care nu necesită tratament, nu sunt dezbătute aici (de ex., contracțiile atriale premature, aritmia sinusală și tahicardia sinusală).

Fibrilația atrială și flutterul atrial

- FiA se caracterizează prin activitate atrială extrem de rapidă și dezorganizată (400–600 bătăi/min). Apare pierderea contracției atriale (bătaie atrială), iar impulsul supraventricular pătrunde în sistemul de conducere atrio-ventricular (AV) în proporții diferite, rezultând activitate ventriculară și puls neregulate.
- Flutterul atrial se caracterizează prin activitate atrială rapidă, dar regulată (270–330 bătăi/min). Răspunsul ventricular are de obicei un model regulat și pulsul de 300 bătăi/min. Această aritmie apare mai rar decât FiA, dar are aceiași factori precipitanți, aceleași consecințe și aceeași terapie mediçamentoasă.
- Mecanismul fiziopatologic predominant pentru FiA și flutter atrial este reintrarea, care este de obicei asociată cu afecțiuni cardiace organice care cauzează distensie atrială stângă (de ex., ischemie sau infarct, hipertensiune arterială și tulburări valvulare). Tulburările adiționale asociate includ embolia pulmonară acută și afecțiunile pulmonare cronice, care conduc la hipertensiune pulmonară și cord pulmonar sau stări cu tonus adrenergic ridicat, cum ar fi tireotoxicoza, abstinența alcoolică, sepsisul și efortul fizic excesiv.

Tahicardia paroxistică supraventriculară de reintrare

- TPSV rezultată în urma mecanismelor de reintrare include aritmiile prin reintrare la nivelul nodului AV, reintrare AV care încorporează o cale AV anormală, reintrare la nivelul nodului sino-atrial (SA) și aritmiile prin reintrare intra-atrială.

ARITMII VENTRICULARE

Contracții ventriculare premature

- Contracțiile ventriculare premature (CVP) pot apărea la pacientii cu/fără afecțiuni cardiace.

Tahicardia ventriculară

- Tahicardia ventriculară (TV) se definește prin trei sau mai multe CVP repetitive, care apar cu o frecvență mai mare de 100 bătăi/min. Intervalul QRS este lărgit, consecință a unor tulburări electrolitice acute spre severe (hipopotasemie sau hipomagneziemie), hipoxiei, toxicității medicamentoase (de ex., digoxina) sau (cel mai frecvent) infarctului miocardic (IM) acut sau ischemiei complicate de insuficiența cardiacă (IC). Forma cronică recurentă este de obicei asociată cu afecțiuni cardiace organice (de ex., cardiomiopatie dilatativă idiopatică sau infarct miocardic cu anevrism la nivelul ventriculului stâng [VS]).
- TV susținută este afecțiunea care necesită intervenții pentru stabilizarea ritmului cardiac sau persistă un timp relativ lung (de obicei >30 s). TV nesusținută se stinge de la sine după o perioadă scurtă de timp (de obicei <30 s). TV continuă se referă la TV care apare mai frecvent decât ritmul sinusal, devenind ritmul dominant. TV monomorfică are o configurație QRS constantă, în timp ce TV polimorfică prezintă complexe QRS variabile. Torsada vârfurilor este o TV polimorfică în care complexele QRS se învârt în jurul unei axe centrale.

Proaritmia ventriculară

- *Proaritmia* se referă la dezvoltarea unei noi aritmii semnificative, cum ar fi TV, FiV, torsada vârfurilor sau agravarea unei aritmii existente. Proaritmia rezultă din aceleași mecanisme care

cauzează alte aritmii sau dintr-o modificare produsă de agentul antiaritmic. Torsada vârfurilor este o formă rapidă a TV polimorfică asociată cu o repolarizare ventriculară întârziată, ca urmare a blocării conductanței pentru potasiu. Torsada vârfurilor poate fi ereditară sau dobândită. Formele dobândite sunt asociate cu multe afecțiuni clinice și cu medicamente, în special antiaritmicele din clasa Ia și clasa III IKr.

Fibrilația ventriculară

- FiV reprezintă anarhia electrică a ventriculului, care duce la absența debitului cardiac și colaps cardiovascular. Moartea subită de cauze cardiace apare cel mai adesea la pacienții cu tulburări coronariene și la cei cu disfuncții ale ventriculului stâng. FiV asociată cu IM acut poate fi clasificată ca (1) primară (infarct miocardic necomplicat care nu e asociat cu insuficiență cardiacă), (2) secundară sau complicată (infarct miocardic complicat cu insuficiență cardiacă).

BRADIARITMII

- Bradiaritmiile sinusale (frecvența cardiacă <60 bătăi/min) sunt frecvente, în special la tinerii activi, și sunt de obicei asimptomatice și nu necesită intervenție. Uneori, unii pacienți prezintă disfuncția nodului sinusal (sindrom sinusal) ca urmare a bolilor cardiace structurale (BCS) și a procesului normal de îmbătrânire, care atenuează funcționarea nodului sino-atrial. Disfuncția nodului sinusal indică prezența tulburării difuze de conducere, care poate fi asociată cu bloc AV și tahicardii paroxistice, cum ar fi FiA. Alternanța bradiaritmie-tahiaritmie apare în sindromul tahi-bradi.
- Blocul AV sau conducerea întârziată poate apărea în orice zonă a sistemului de conducere AV. Blocul AV poate fi întâlnit la pacienții fără afecțiuni cardiace (de ex., sportivi profesioniști) sau în timpul somnului când tonusul vagal este crescut. Acesta poate fi tranzitoriu atunci când etiologia de bază este reversibilă (de ex., miocardite, ischemie cardiacă, post-chirurgie cardiovasculară sau în timpul terapiei medicamentoase). β-Blocantele, digoxina sau blocantele canalelor de calciu (BCC) non-dihidropiridinice pot produce bloc AV, în principal în zona nodului AV. Antiaritmicele de clasă I pot exacerba tulburările de conducere sub nivelul nodului AV. Blocul AV poate fi ireversibil dacă este produs în contextul unui IM acut, unei boli degenerative rare, bolilor miocardice primare sau al bolilor cardiace congenitale.

TABLOU CLINIC

- Tahicardiile supraventriculare pot cauza manifestări clinice variind de la lipsa simptomelor la palpitații minore sau puls neregulat spre simptome grave sau care pun viața în pericol. Pacienții pot prezenta amețeli sau episoade acute de sincopă, simptome de IC, durere anginoasă sau, mai adesea, sufocare sau o senzație de presiune în timpul episodului de tahicardie.
- FiA sau flutterul atrial se pot manifesta prin simptome asociate cu alte tahicardii supraventriculare, dar sincopa este mai puțin frecventă. Embolizarea arterială produsă de staza atrială și de trombi slab aderenți poate cauza AVC embolic.
- CVP pot fi asimptomatice sau pot fi însoțite de palpitații ușoare. TV poate varia de la forma asimptomatică la colaps hemodinamic fără puls. Consecințele proaritmiei variază de la lipsa simptomelor la agravarea simptomatologiei, până la moarte subită. FiV determină colaps hemodinamic, sincopă și stop cardiac.
- Pacienții cu bradiaritmii prezintă simptome asociate cu hipotensiune arterială, cum ar fi amețeala, sincopa, oboseala și confuzia. Dacă există disfuncția VS, pacienții pot prezenta agravarea simptomelor de IC.

DIAGNOSTIC

- Electrocardiograma (ECG) este o investigație de bază în diagnosticul tulburărilor de ritm cardiac.
- Auscultația cardiacă poate dezvălui iregularitatea pulsului caracteristică în FiA.
- Proaritmia poate fi greu de diagnosticat din cauza naturii variabile a aritmiilor care stau la baza acesteia.
- Torsada vârfurilor se caracterizează printr-un interval QT lung sau unde U proeminente pe ECG.
- Manevrele specifice pot fi necesare pentru a schița etiologia sincopei asociată cu bradiaritmia.

Diagnosticul hipersensibilității sinusului carotidian poate fi confirmat prin efectuarea masajului sinusului carotidian cu monitorizarea ECG și a presiunii arteriale. Sincopa vasovagală poate fi diagnosticată utilizând testul mesei înclinate (TILT test).

- Pe baza rezultatelor ECG, blocul AV este de obicei clasificat ca bloc AV de grad 1, 2 sau 3.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: rezultatul dorit depinde de aritmia de bază. De exemplu, obiectivele tratării FiA sau ale tratării flutterului atrial sunt restabilirea ritmului sinusal, prevenirea complicațiilor tromboembolice și prevenirea recurențelor.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

- Utilizarea medicamentelor antiaritmice a scăzut, deoarece studiile clinice au arătat o mortalitate crescută atunci când sunt utilizate în anumite situații, din cauza riscului de apariție a proaritmiei ca efect secundar semnificativ și din cauza tehnologiei avansate a terapiilor non-medicamentoase, cum sunt ablația și defibrilatorul cardiac implantabil (DCI).

CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR ANTIARITMICE

- Medicamentele pot scădea automatismul celulelor pacemaker anormale prin inhibarea fazei 4 a depolarizării și/sau prin creșterea pragului de depolarizare. Medicamentele pot afecta conducerea într-un circuit de reintrare.
- Clasificarea Vaughan Williams este cel mai frecvent utilizată (**Tabelul 6–1**). Medicamentele din clasa Ia încetinesc viteza de conducere, prelungesc perioada refractară și scad automatismul țesutului conductor sodiu-dependent (normal și afectat). Medicamentele din clasa Ia sunt eficace în tratarea aritmiilor supraventriculare și ventriculare.
- Deși sunt clasificate separat, medicamentele din clasa Ib acționează, cel mai probabil, similar cu medicamentele din clasa Ia, dar clasa Ib este considerabil mai eficace în tratarea aritmiilor ventriculare decât a celor supraventriculare.
- Medicamentele din clasa Ic încetinesc viteza de conducere, în timp ce perioada refractară rămâne relativ nemodificată. Deși sunt eficace în ambele tipuri de aritmii, ventriculare și supraventriculare, utilizarea lor în aritmiile ventriculare a fost limitată din cauza riscului de apariție a proaritmiei.

TABEL 6–1 Clasificarea medicamentelor antiaritmice

Clasă	Medicament	Viteză de conducere[a]	Perioadă refractară	Automatism	Canal ionic blocat
Ia	Chinidină Procainamidă Disopiramidă	↓	↑	↓	Sodiu (intermediar) Potasiu
Ib	Lidocaină Mexiletină	0/↓	↓	↓	Sodiu (rapid on–off)
Ic	Flecainidă Propafenonă[b]	↓↓	0	↓	Sodiu (lent on–off)
II[c]	β-Blocante	↓	↑	↓	Calciu (indirect)
III	Amiodaronă[d] Dofetilidă Dronedaronă[d] Sotalol[b] Ibutilidă	0	↑↑	0	Potasiu
IV[c]	Verapamil Diltiazem	↓	↑	↓	Calciu

0, nemodificată; ↑, crescută; ↓, scăzută.
[a]Variabilă pentru modelele de țesut normal în țesutul ventricular.
[b]Are și proprietăți β-blocante.
[c]Variabilă doar pentru țesutul nodal sino-atrial (SA) și atrio-ventricular (AV).
[d]Blochează și canalele de sodiu și calciu și are proprietăți β-blocante.

- Medicamentele din clasa I sunt blocante ale canalelor de sodiu. Proprietățile diferite ale antiaritmicelor din clasa I justifică utilizarea lor în combinații cu efect aditiv (de ex., **chinidina** și **mexiletina**) sau antagonic (de ex., **flecainida** și **lidocaina**), precum și utilizarea lor ca antidoturi pentru a combate blocarea excesivă a canalelor de sodiu (bicarbonat de sodiu).
- Clasa a II-a include **antagoniști β-adrenergici**; efectele rezultă din acțiunile antiadrenergice. β-blocantele sunt cele mai utile în tahicardiile în care țesuturile nodale prezintă un automatism anormal sau sunt incluse într-o porțiune a unui circuit de reintrare. Aceste medicamente sunt de asemenea utile în încetinirea răspunsului ventricular în tahicardiile atriale (de ex., FiA) prin efectul exercitat asupra nodului AV.
- Medicamentele din clasa a III-a prelungesc perioada refractară în țesutul atrial și ventricular și includ medicamente foarte diferite care au în comun efectul de întârziere a repolarizării prin blocarea canalelor de potasiu.
  - ✓ **Amiodarona** și **sotalolul** sunt eficace în majoritatea tahicardiilor supraventriculare și ventriculare. Amiodarona prezintă caracteristici electrofiziologice comune cu fiecare tip de antiaritmic. Este un blocant al canalelor de sodiu cu o cinetică on-off relativ rapidă, are efecte β-blocante neselective, blochează canalele de potasiu și are un ușor efect blocant la nivelul canalelor de calciu. Sotalolul inhibă difuzia potasiului la exteriorul celulei în timpul repolarizării și, de asemenea, are efecte β-blocante neselective.
  - ✓ **Dronedarona**, **ibutilida** și **dofetilida** sunt indicate doar în tratamentul aritmiilor supraventriculare.
- Medicamentele din clasa a IV-a inhibă intrarea calciului în celule, ceea ce încetinește conducerea, prelungește perioada refractară și scade automatismul din nodul SA și AV. **Antagoniștii canalelor de calciu** sunt eficace în tahicardiile de reintrare sau automate, care se produc la nivelul sau utilizează nodurile SA sau AV.
- A se vedea **Tabelul 6–2** pentru dozele recomandate de medicamente antiaritmice orale, **Tabelul 6–3** pentru dozele uzuale de medicamente antiaritmice iv. și **Tabelul 6–4** pentru reacții adverse frecvente.

FIBRILAȚIA ATRIALĂ SAU FLUTTERUL ATRIAL

- Tratamentul FiA implică mai multe obiective succesive. În primul rând, evaluarea necesității tratamentului acut (de obicei cu medicamente care încetinesc frecvența ventriculară).

TABEL 6–2 Dozele de întreținere uzuale ale antiaritmicelor orale

Medicament	Doză	Ajustarea dozei
Disopiramidă	100–150 mg la 6 ore 200–300 mg la 12 ore (forma SR)	IH, AR
Chinidină	200–300 mg sulfat la 6 ore 324–648 gluconat la 8–12 ore	IH
Mexiletină	200–300 mg la 8 ore	IH
Flecainidă	50–200 mg la 12 ore	IH, AR
Propafenonă	150–300 mg la 8 ore 225–425 mg la 12 ore (forma SR)	IH
Amiodaronă	400 mg de 2 sau 3 ori pe zi, până la 10 g în total, și apoi 200–400 mg zilnic[a]	
Dofetilidă	500 μg la 12 ore	AR[b]
Dronedaronă	400 mg de 2 ori pe zi (în timpul mesei)[c]	
Sotalol	80–160 mg la 12 ore	AR[d]

(AR, afectare renală; IH, insuficiență hepatică; SR, cedare susținută [*sustained release*].

[a]Doza de întreținere obișnuită în fibrilația atrială este de 200 mg/zi (poate scădea la 100 mg/zi la administrare îndelungată dacă pacientul este stabil clinic pentru a reduce riscul de toxicitate); doza de întreținere obișnuită în aritmiile ventriculare este de 300–400 mg/zi.

[b]Doza trebuie să fie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei; nu trebuie să se administreze atunci când clearance-ul creatininei este <20 ml/min.

[c]Nu ar trebui să se administreze în insuficiență hepatică severă.

[d]Nu ar trebui să se administreze în fibrilație atrială atunci când clearance-ul creatininei este <40 ml/min.

TABEL 6–3 Dozele antiaritmicelor administrate intravenos

Medicament	Situație clinică	Doze
Amiodaronă	TV/FiV fără puls	300 mg iv./io. (se pot administra adițional 150 mg iv./io. dacă TV/FiV este persistentă sau recurentă), urmată de administrarea a 1 mg/min timp de 6 ore, apoi 0,5 mg/min
	TV stabilă (cu puls)	150 mg iv., timp de 10 min, urmată de administrarea a 1 mg/min timp de 6 ore, apoi 0,5 mg/min
	FiA (oprire)	5 mg/kg iv. timp de 30 min, urmată de administrarea a 1 mg/min timp de 6 ore, apoi 0,5 mg/min
Diltiazem	TPSV; FiA (controlul frecvenței)	0,25 mg/kg iv. timp de 2 min (se poate repeta cu 0,35 mg/kg iv. timp de 2 min), urmată de administrarea a 5–15 mg/h
Ibutilidă	FiA (oprire)	1 mg iv. timp de 10 min (se poate repeta administrarea dacă este necesar/la nevoie)
Lidocaină	TV/FiV fără puls	1–1,5 mg/kg iv./io. (se pot administra adițional 0,5–0,75 mg/kg iv./io. la fiecare 5–10 min dacă persistă TV/FiV [doza maximă cumulată = 3 mg/kg]), urmată de administrarea a 1–4 mg/min (1–2 mg/min în afecțiuni hepatice sau insuficiență cardiacă)
	TV stabilă (cu puls)	1–1,5 mg/kg iv. (se pot administra adițional 0,5–0,75 mg/kg iv. la fiecare 5–10 min în caz de VT persistentă [doza maximă cumulată = 3 mg/kg]), urmată de administrarea a 1–4 mg/min (1–2 mg/min în afecțiuni hepatice sau insuficiență cardiacă)
Procainamidă	FiA (oprire); TV stabilă (cu puls)	15–18 mg/kg iv. timp de 60 min urmată de administrarea a 1–4 mg/min
Verapamil	TPSV; FiA (controlul frecvenței)	2,5–5 mg iv. timp de 2 min (se poate repeta administrarea până la doza maximă cumulată de 20 mg); poate fi urmată de administrarea a 2,5–10 mg/h

(FiA, fibrilație atrială; IC, insuficiență cardiacă; io., intraosos; iv., intravenos; TPSV, tahicardie paroxistică supraventriculară; FiV, fibrilație ventriculară; TV, tahicardie ventriculară)

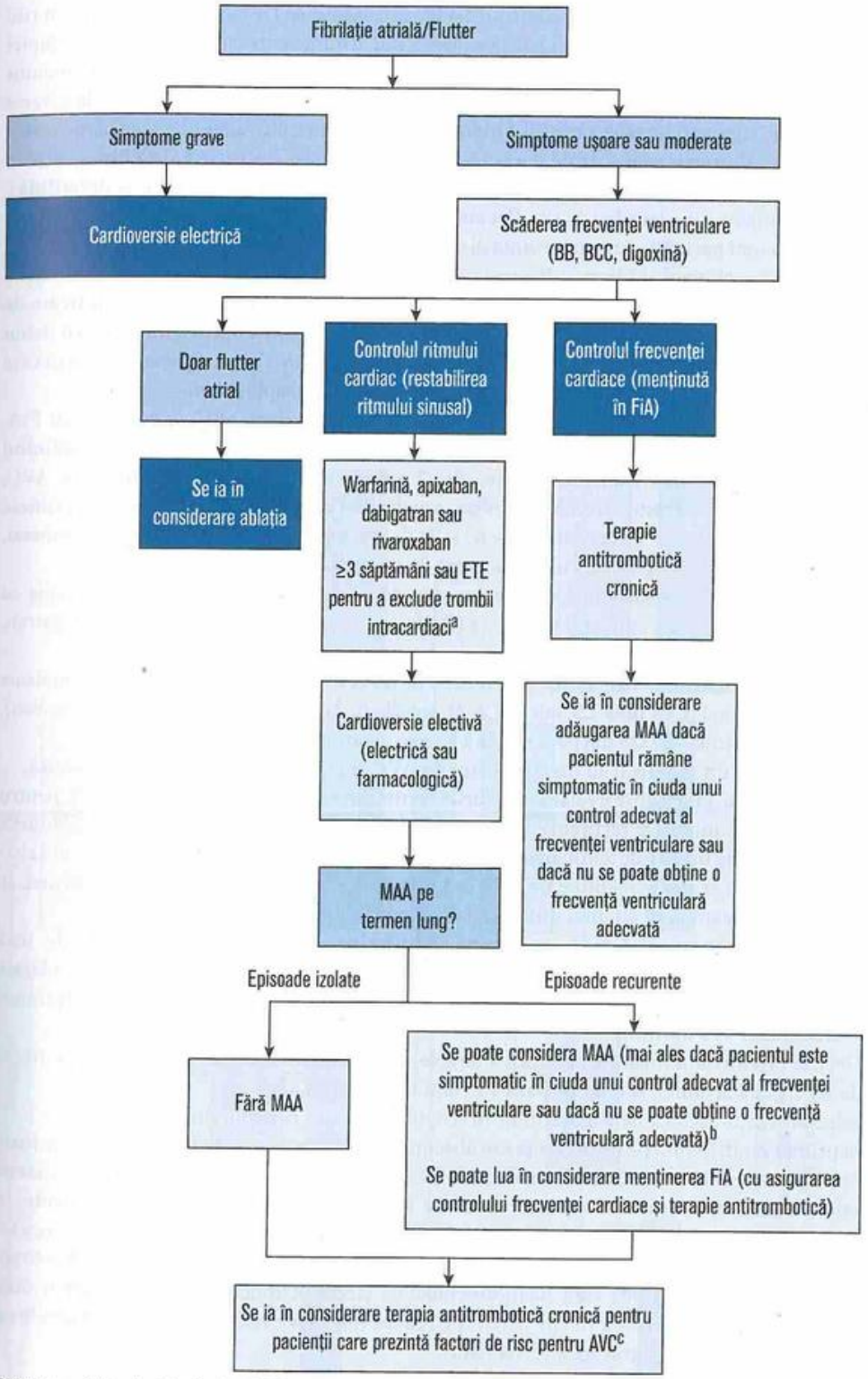
În continuare se vor avea în vedere metodele pentru restabilirea ritmului sinusal, luând în considerare riscurile posibile (de ex., tromboembolie). În ultimul rând, se vor lua în considerare metodele necesare pentru prevenirea complicațiilor pe termen lung, precum aritmia recurentă și tromboembolia (**Fig. 6–1**).

- În cazul pacienților cu FiA sau flutter atrial declanșat pentru prima dată cu semne și/sau simptome de instabilitate hemodinamică (de ex., hipotensiune severă, angină și/sau edem pulmonar), este recomandată cardioversia electrică, pentru a restabili imediat ritmul sinusal (fără a ține cont de riscul de tromboembolism).
- Dacă pacienții sunt stabili hemodinamic, obiectivul trebuie să fie controlul frecvenței ventriculare. Sunt recomandate ca terapie inițială medicamentele care încetinesc conducerea și cresc perioada refractară în nodul AV. În cazul pacienților cu funcție normală a ventriculului stâng (fracția de ejecție a ventriculului stâng [FEVS] >40%), un β-blocant iv. (**propranolol**, **metoprolol** sau **esmolol**) sau un BCC non-dihidropiridinic (**diltiazem** sau **verapamil**) sunt recomandate ca terapie de primă linie. Dacă factorul precipitant este reprezentat de o hiperactivitate adrenergică, β-blocantele administrate iv. pot fi extrem de eficace și trebuie avute în vedere inițial. La pacienții cu FEVS ≤40%, diltiazemul și verapamilul iv. sunt de evitat, iar utilizarea β-blocantelor iv. se va face cu precauție. În cazul pacienților care prezintă o exacerbare a simptomelor insuficienței cardiace, se utilizează **digoxina** sau **amiodarona** iv., ca terapie de primă intenție pentru controlul frecvenței ventriculare. Amiodarona iv. poate fi folosită de asemenea în cazul pacienților refractari sau la care administrarea β-blocantelor, a digoxinei sau a BCC non-dihidropiridinice este contraindicată.

TABEL 6-4	Reacții adverse ale medicamentelor antiaritmice
Disopiramidă	Efecte anticolinergice (uscăciunea gurii, retenție urinară, constipație, vedere încețoșată), greață, anorexie, torsada vârfurilor, IC, tulburări de conducere, aritmii ventriculare
Procainamidă[a]	Hipotensiune arterială, torsada vârfurilor, agravarea IC, tulburări de conducere, aritmii ventriculare
Chinidină	Cinconism, diaree, crampe abdominale, greață, vărsături, hipotensiune arterială, torsada vârfurilor, agravarea IC, tulburări de conducere, aritmii ventriculare, febră
Lidocaină	Amețeală, sedare, dizartrie, vedere încețoșată, parestezie, spasme musculare, confuzie, greață, vărsături, convulsii, psihoze, încetarea activității sinusale, tulburări de conducere
Mexiletină	Amețeală, sedare, anxietate, confuzie, parestezie, tremor, ataxie, vedere încețoșată, greață, vărsături, anorexie, tulburări de conducere, aritmii ventriculare
Flecainidă	Vedere încețoșată, amețeală, dispnee, cefalee, tremor, greață, agravarea IC, tulburări de conducere, aritmii ventriculare
Propafenonă	Amețeală, oboseală, vedere încețoșată, bronhospasm, cefalee, disgeuzie, greață, vărsături, bradicardie sau bloc AV, agravarea IC, aritmii ventriculare
Amiodaronă	Tremor, ataxie, parestezie, insomnie, microdepozite corneene, neuropatie optică/nevrită, greață, vomă, anorexie, constipație, torsada vârfurilor (<1%), bradicardie sau bloc atrio-ventricular (la administrare iv. sau orală), fibroză pulmonară, creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, hipotiroidism, hipertiroidism, fotosensibilitate, pigmentare gri-albăstruie a pielii, hipotensiune arterială (la administrare iv.), flebită (la administrare iv.)
Dofetilidă	Cefalee, amețeală, torsada vârfurilor
Dronedaronă	Greață, vărsături, diaree, creșterea nivelurilor serice ale creatininei, bradicardie, agravarea IC, hepatotoxicitate, fibroză pulmonară, insuficiență renală acută, torsada vârfurilor (<1%)
Ibutilidă	Cefalee, torsada vârfurilor, bradicardie sau bloc AV, hipotensiune arterială
Sotalol	Amețeală, slăbiciune, oboseală, greață, vărsături, diaree, bradicardie sau bloc AV, torsada vârfurilor, bronhospasm, agravarea IC

(AV, atrio-ventricular; IC, insuficiență cardiacă; iv., intravenos) [a]Reacțiile adverse prezentate sunt doar pentru formulările iv.; formulările orale nu mai sunt disponibile.

- După tratament cu agenți blocanți ai nodului AV și, în consecință, după scăderea răspunsului ventricular, este necesară evaluarea pacientului pentru posibilitatea restaurării ritmului sinusal, dacă FiA persistă.
- Dacă se acționează pentru restaurarea ritmului sinusal, tratamentul cu anticoagulante trebuie inițiat înainte de cardioversie, deoarece revenirea contracției atriale crește riscul de tromboembolism. Pacienții ajung la un risc crescut de formare a trombilor și, în consecință, a unui eveniment tromboembolic, dacă durata FiA depășește 48 de ore.
  - ✓ Pacienții cu FiA cu durată mai mare de 48 de ore sau cu durată necunoscută trebuie să primească warfarină (INR țintă 2–3), apixaban, dabigatran sau rivaroxaban cu cel puțin 3 săptămâni înainte de cardioversie. Tratamentul anticoagulant se continuă cel puțin 4 săptămâni după cardioversia reușită.
  - ✓ Pacienții cu FiA cu durată mai mică de 48 de ore nu necesită tratament anticoagulant înainte de cardioversie. Pacienții cu risc crescut de AVC trebuie să primească heparină nefracționată iv. (timp de tromboplastină parțială activată țintă 60 s), heparine cu greutate moleculară mică (sc. la doze terapeutice), apixaban, dabigatran sau rivaroxaban cât de curând posibil, fie înainte, fie după cardioversie. După cardioversia reușită, în cazul acestor pacienți cu risc crescut se va continua tratamentul anticoagulant cel puțin 4 săptămâni cu warfarină (INR țintă 2–3), apixaban, dabigatran sau ribaroxaban.
- După o anticoagulare prealabilă (sau după ecocardiografie transesofagiană care demonstrează absența trombilor, înlăturând necesitatea warfarinei), metodele de restabilire a ritmului sinusal sunt cardioversia electrică și farmacologică. Cardioversia electrică este o metodă rapidă și de



[a]Dacă FA prezintă o durată mai mică de 48 ore, nu este necesară administrarea de anticoagulante înaintea cardioversiei; se inițiază anticoagularea cu heparină, heparine cu masă moleculară mică, apixaban, dabigatran sau rivaroxaban, cât mai repede posibil, înainte sau după cardioversie, pentru pacienții cu risc crescut de AVC (același regim anticoagulant se poate iniția și la pacienții cu risc scăzut de AVC sau se poate utiliza terapia fără anticoagulante).

[b]Ablația prin cateter poate fi luată în considerare pentru pacienții care nu răspund sau nu tolerează cel puțin un MAA sau ca terapie de primă linie (înaintea MAA) pentru unii pacienți cu FiA paroxistică, recurentă și simptomatică.

[c]Terapia antitrombotică cronică trebuie luată în considerare pentru toți pacienții cu FiA și risc de AVC indiferent dacă își mențin sau nu ritmul sinusal.

(BB, β-blocante; BCC, blocante ale canalelor de calciu [de ex., verapamil sau diltiazem]; ETE, ecocardiografie transesofagiană; FiA, fibrilație atrială; MAA, medicamente antiaritmice)

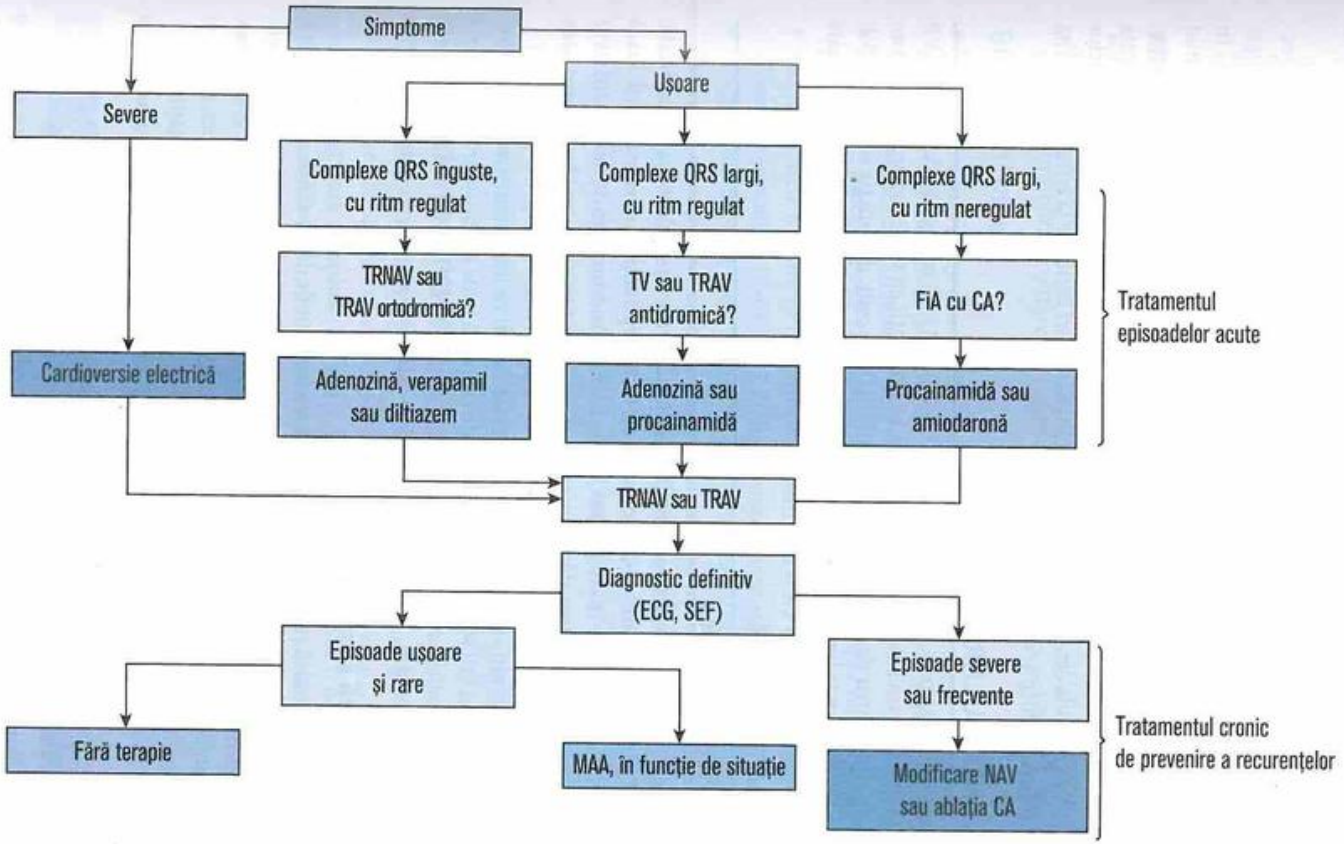
FIGURA 6–1. Algoritm pentru tratamentul FiA și al flutterului atrial

multe ori de succes, însă necesită sedare prealabilă sau anestezie. De asemenea, prezintă un risc mic de complicații grave, cum ar fi pauză sinusală sau aritmii ventriculare. Avantajele terapiei medicamentoase inițiale sunt reprezentate de posibilitatea identificării unui agent medicamentos eficient, în cazul în care terapia pe termen lung este necesară. Dezavantajele sunt: efectele adverse importante, cum ar fi torsada vârfurilor indusă medicamentos, interacțiunile medicamentoase și rate de cardioversie mai scăzute decât în cazul cardioversiei electrice. Există însă și dovezi în ceea ce privește eficacitatea blocantelor Ik pure din clasa a III-a (**ibutilidă** și **dofetilidă**), medicamentelor din clasa Ic (de ex., **flecainidă** și **propafenonă**) și a **amiodaronei** (oral sau iv.). Pentru unii pacienți, care nu prezintă disfuncții ale nodului sinusal sau AV, bloc de ramură, interval QT prelungit, sindromul Brugada sau BCS, metoda „pilula în buzunar", care constă în administrarea orală, de către pacient, în ambulatoriu, a unei singure doze de încărcare de flecainidă sau propafenonă, poate fi relativ sigură și eficace pentru oprirea unei FiA cu debut recent. Această abordare trebuie să fie luată în considerare numai pentru pacienții pentru care eficacitatea acestui tip de cardioversie a fost stabilită în timpul spitalizării.

- La inițierea terapiei cronice cu antitrombotice, pentru prevenirea AVC, la pacienții cu FiA, alegerea tratamentului adecvat se face ținând cont de riscul de AVC al pacientului, utilizând scorul CHA_2DS_2-VASc. Pacienții primesc câte 2 puncte, dacă au un istoric medical de AVC, accident ischemic tranzitor, tromboembolism sau dacă au cel puțin 75 de ani. Pacienții primesc câte 1 punct, dacă au vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani, hipertensiune arterială, diabet zaharat, insuficiență cardiacă, boală vasculară sau sunt de sex feminin.
  - ✓ Pacienții cu un scor total de 2 sau mai mare au risc crescut de AVC; în acest caz terapia cu anticoagulante orale, cum ar fi warfarină (INR țintă 2,5; interval 2–3), apixaban, dabigatran, edoxaban sau rivaroxaban este preferată în detrimentul acidului acetilsalicilic.
  - ✓ Pacienții cu un scor de 1 au un risc intermediar de AVC; se recomandă terapia cu anticoagulante orale (warfarină [INR țintă 2,5; interval 2–3], apixaban, dabigatran, edoxaban sau rivaroxaban), acid acetilsalicilic 75–325 mg pe zi sau fără terapie antitrombotică.
  - ✓ Pacienții cu un scor de 0 au un risc scăzut de AVC și nu primesc terapie antitrombotică.
- La pacienții cu FiA non-valvulară, ghidurile farmacoterapeutice actuale recomandă pentru profilaxia AVC inițiale și recurente: warfarină, dabigatran, rivaroxaban și apixaban. Ghidurile au fost publicate înainte de aprobarea de către FDA (*Food and Drug Administration*) a edoxabanului. Dacă nu se poate menține un INR în limite terapeutice la administrarea warfarinei, se recomandă tratamentul cu unul dintre ceilalți agenți terapeutici.
- La pacienții care au valve cardiace mecanice, warfarina este anticoagulantul de elecție, însă este important ca valoarea-țintă a INR-ului să se bazeze pe tipul și locul unde este plasată valva. Dabigatranul, edoxabanul și rivaroxabanul trebuie evitate la pacienții cu un clearance al creatininei <15 ml/min.
- Decizia privind administrarea cronică a terapiei antitrombotice trebuie să se bazeze pe riscul de AVC al pacientului, stabilit pe baza scorului CHA_2DS_2-VASc.
- Selectarea unui medicament antiaritmic în scopul menținerii ritmului sinusal trebuie să se facă, în primul rând, în funcție de prezența sau absența BCS. Pentru pacienții fără BCS, trebuie luate în considerare inițial dofetilida, dronedarona, flecainida, propafenona sau sotalolul. Amiodarona este o alternativă în cazul în care pacientul nu tolerează unul dintre aceste medicamente. În prezența BCS, flecainida și propafenona trebuie evitate din cauza riscului proaritmic crescut. Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă (ICFEr, FEVS ≤40%), amiodarona sau dofetilida sunt medicamentele de elecție. Dronedarona și sotalolul trebuie evitate la pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă din cauza riscului crescut de mortalitate (dronedarona) sau de agravare a IC (sotalol).

TAHICARDIA PAROXISTICĂ SUPRAVENTRICULARĂ (TPSV)

- Alegerea între metodele farmacologice și cele nefarmacologice pentru tratamentul TPSV depinde de severitatea simptomelor (**Fig. 6–2**). Tratamentul are ca scop inițial oprirea episodului acut și apoi prevenirea recurențelor. Pentru pacienții cu simptome grave (de ex., sincopă, pre-sincopă, durere retrosternală anginoasă sau IC gravă), cardioversia electrică sincronă este tratamentul de elecție. În cazul în care simptomele sunt ușoare până la moderate, pot fi utilizate inițial măsuri nefarmacologice, care măresc tonusul vagal la nivelul nodului AV (de ex., masajul unilateral al sinusului carotidian și manevra Valsalva). Dacă aceste metode eșuează, terapia medicamentoasă este următoarea opțiune.



Notă: Ca terapie empirică de continuare, înaintea procedurii de ablație, nu sunt recomandate BCC (sau alte blocante ale NAV), dacă pacientul prezintă reintrare atrio-ventriculară cu căi accesorii.
(AV, atrio-ventricular; BCC, blocante ale canalelor de calciu; CA, căi accesorii; ECG, electrocardiogramă; FiA, fibrilație atrială; MAA, medicamente antiaritmice; NAV, nod atrio-ventricular; SEF, studii electrofiziologice; TRAV, tahicardia prin reintrare atrio-ventriculară; TRNAV, tahicardie prin reintrare în nodul atrio-ventricular; TPSV, tahicardie paroxistică supraventriculară; TV, tahicardie ventriculară)

FIGURA 6–2. Algoritm de tratament pentru TPSV acută (*partea superioară*) și tratamentul cronic de prevenire a recurențelor (*partea inferioară*)

- Alegerea medicamentului se face în funcție de complexul QRS (a se vedea **Fig. 6–2**). Medicamentele pot fi împărțite în trei mari categorii: (1) cele care cresc direct sau indirect tonusul vagal la nivelul nodului AV (de ex., **digoxină**); (2) cele care scad conducerea în fibrele lente, dependente de calciu (de ex., **adenozina**, **β-blocantele** și **blocantele canalelor de calciu non-dihidropiridinice**); și (3) cele care scad conducerea în fibrele rapide dependente de sodiu (de ex., **chinidina**, **procainamida**, **disopiramida**, **flecainida**).
- **Adenozina** este medicamentul de elecție pentru pacienții cu TPSV deoarece, datorită duratei scurte de acțiune, nu va produce modificări hemodinamice prelungite la pacienții cu complexe QRS largi, care au mai frecvent TV decât TPSV.
- După oprirea TPSV acute, este indicată profilaxia pe termen lung dacă apar episoade acute frecvente, care necesită intervenție terapeutică sau dacă episoadele sunt rare, dar cu simptomatologie gravă. Testarea eficacității medicamentelor antiaritmice se poate face prin înregistrări ECG în ambulatoriu (monitorizare Holter), cu ajutorul unor dispozitive care transmit telefonic ritmul cardiac (monitorizarea evenimentelor) sau prin tehnici electrofiziologice invazive în laborator.
- Pentru pacienții cu TPSV simptomatică, ablația prin cateter folosind curent de radiofrecvență asupra substratului TPSV este metoda de tratament preferată (în detrimentul medicamentelor antiaritmice). Această metodă este foarte eficace și curativă, rareori conduce la complicații, evită terapia cronică cu antiaritmice și este cost-eficientă.

CONTRACȚII VENTRICULARE PREMATURE

- La persoanele aparent sănătoase, terapia medicamentoasă nu este necesară, deoarece CVP fără BCS asociată prezintă un risc mic sau niciun risc. La pacienții cu CVP simptomatice, care prezintă factori de risc pentru deces din cauza aritmiilor (IM recent, disfuncție a VS sau CVP complexe), terapia cronică este limitată la β-blocante. De asemenea, β-blocantele pot fi utilizate pentru a suprima CVP simptomatice, la pacienții fără afecțiuni cardiace.

TAHICARDIA VENTRICULARĂ

Tahicardie ventriculară acută

- Dacă sunt prezente simptome severe, trebuie imediat instituită cardioversia electrică sincronizată, pentru a restabili ritmul sinusal, și trebuie corectați factorii precipitanți, dacă este posibil. Dacă TV este un eveniment izolat, ca urmare a unui factor de inițiere tranzitoriu (de ex., IM acut sau toxicitate digitalică), nu este necesară terapie antiaritmică pe termen lung, după corectarea factorilor precipitanți.
- Pacienții cu simptome ușoare sau asimptomatici pot fi tratați inițial cu medicamente antiaritmice. **Procainamida**, **amiodarona** sau **sotalolul**, administrate iv., pot fi luate în considerare în această situație; **lidocaina** poate fi o alternativă. Este recomandată cardioversia electrică sincronizată dacă starea pacientului se deteriorează, TV degenerează la FiV sau terapia medicamentoasă eșuează.

Tahicardie ventriculară susținută

- Pacienții cu TV susținută cronică recurentă prezintă un risc crescut de deces. Găsirea unei terapii eficiente prin metoda „încercare și eroare" nu este încurajată. Testarea eficacității medicamentelor cu ajutorul studiilor electrofiziologice sau a monitorizării Holter nu au dus la rezultate foarte bune. Ca urmare a acestor constatări, și ținând cont de profilul farmacotoxicologic al medicamentelor antiaritmice, a fost aleasă o abordare nemedicamentoasă a TV susținute.
- Implantarea unui defibrilator cardioverter este o metodă extrem de eficientă de prevenire a morții subite cauzate de recurența TV sau FiV.

Proaritmia ventriculară

- Reprezintă o formă tipică de proaritmie provocată de medicamentele antiaritmice din clasa Ic. Este o TV monomorfă rapidă, susținută, cu un tipar al complexului QRS caracteristic, sinusoidal și care este adesea rezistentă la resuscitare cu cardioversie sau imprimarea unui ritm cardiac superior (*overdrive pacing*). **Lidocaina** (blocant competitiv al canalelor de sodiu) sau **bicarbonatul de sodiu** (substanță care combate blocarea excesivă a canalelor de sodiu), administrate iv. au fost folosite cu succes de către clinicieni.

Torsada vârfurilor

- În cazul unui episod acut de torsada vârfurilor, majoritatea pacienților necesită și răspund la cardioversia electrică. Totuși, torsada vârfurilor are tendința de a fi paroxistică și, de cele mai multe ori, reapare rapid după cardioversia electrică.
- **Sulfatul de magneziu**, administrat iv., este medicamentul de elecție pentru prevenirea recidivei torsadei vârfurilor. Dacă acesta nu este eficace, se instituie strategii de creștere a frecvenței cardiace și de scurtare a repolarizării ventriculare (de ex., *pacing* transvenos temporar la 105–120 bătăi/min sau *pacing* farmacologic cu perfuzii de **izoproterenol** sau **adrenalină**). Se întrerupe administrarea medicamentelor care prelungesc intervalul QT și se corectează factorii de exacerbare (de ex., hipopotasemia și hipomagneziemia). Medicamentele care prelungesc repolarizarea (de ex., procainamida administrată iv.) sunt contraindicate. Lidocaina este de cele mai multe ori ineficace.

Fibrilația ventriculară

- Tratamentul pacienților fără puls, cu TV sau FiV (asociată sau nu cu ischemie miocardică) se realizează în conformitate cu ghidurile de la *American Heart Association* pentru resuscitarea cardio-pulmonară și tratarea urgențelor cardiovasculare (a se vedea Capitolul 7).

BRADIARITMIILE

- Tratamentul disfuncției nodului sinusal presupune eliminarea bradicardiei simptomatice și tratarea, pe cât posibil, a tahicardiilor alternante, precum FiA. Bradiaritmiile sinusale asimptomatice nu necesită în general intervenție terapeutică.
- În general, pacemaker-ul ventricular permanent este terapia de elecție pentru pacienții care prezintă simptome semnificative.
- Medicamentele folosite în mod frecvent pentru a trata tahicardiile supraventriculare trebuie folosite cu precauție, poate chiar deloc, în absența unui pacemaker.
- Hipersensibilitatea de sinus carotidian simptomatică se tratează tot cu un pacemaker permanent. Pacienții cu simptome remanente pot primi un agonist α-adrenergic, cum este **midodrina**.
- Sincopa vasovagală este tratată de obicei cu β-blocante orale (de ex., **metoprolol**), pentru a inhiba activarea simpatică ce produce contracția ventriculară puternică și precede debutul bradicardiei și al hipotensiunii arteriale. Alte medicamente care au fost folosite cu succes (singure sau în combinație cu β-blocante) sunt fludrocortizon, anticolinergice (**scopolamină plasturi** și **disopiramidă**), agoniști α-adrenergici (**midodrina**), analogi de adenozină (**teofilină** și **dipiridamol**) și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (**sertralina** și **paroxetina**).

Blocul atrio-ventricular

- Dacă pacienții cu bloc AV Mobitz II sau bloc AV de gradul III dezvoltă semne sau simptome de perfuzare slabă (de ex., status mental alterat, dureri retrosternale, hipotensiune și/sau șoc) se administrează **atropină** (0,5 mg iv. la 3–5 minute, până la o doză totală de 3 mg). Pacing-ul transcutanat poate fi inițiat la pacienții care nu răspund la atropină. Perfuziile cu **adrenalină** (2–10 μg/min) sau **dopamină** (2–10 μg/kg/min) pot fi, de asemenea, utilizate atunci când atropina nu funcționează. În general, acești agenți nu dau rezultate dacă blocul AV se află sub nodul AV (Mobitz II sau bloc AV trifascicular).
- Blocul AV cronic simptomatic necesită introducerea unui pacemaker permanent. Pacienții asimptomatici pot fi monitorizați îndeaproape, fără a fi necesară implantarea unui pacemaker.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Cei mai importanți parametri de monitorizat sunt: (1) mortalitatea (totală și ca urmare a aritmiei), (2) recurența aritmiilor (durata, frecvența și simptomele), (3) consecințele hemodinamice (frecvență, presiune arterială și simptome) și (4) complicațiile tratamentului (reacțiile adverse sau necesitatea administrării medicației alternative sau adjuvante, implantarea de dispozitive sau chirurgia).

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 18, „Arrhythmias", autori Cynthia A. Sanoski și Jerry L. Bauman din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Stopul cardiac

CAPITOLUL 7

- *Stopul cardiac* reprezintă încetarea activității mecanice a inimii, confirmată prin absența circulației sanguine (de ex., puls detectabil, lipsa de răspuns la stimuli și apnee).

FIZIOPATOLOGIE

- Boala arterială coronariană (BAC) este des întâlnită la adulții cu stop cardiac și reprezintă cauza pentru ~80% dintre decesele subite cardiace. În pediatrie, de obicei, stopul cardiac este consecința insuficienței respiratorii, asfixierii sau șocului progresiv.
- Două condiții fiziopatologice diferite sunt asociate cu stopul cardiac:
  - ✓ Primară: sângele arterial, de obicei, este complet oxigenat la momentul stopului.
  - ✓ Secundară: rezultă din insuficiența respiratorie în care lipsa ventilației duce la hipoxemie severă, hipotensiune arterială și stop cardiac.
- De obicei, la adulți, stopul cardiac este consecința aritmiilor. De-a lungul timpului, fibrilația ventriculară (FiV) și tahicardia ventriculară fără puls (TVP) au fost cele mai frecvente tipuri de aritmii care determinau stop cardiac. Incidența FiV în cazurile de stop cardiac din pre-spital este în scădere, ceea ce este îngrijorător, deoarece rata de supraviețuire este mai mare după FiV/TVP comparativ cu stopul cardiac survenit în urma aritmiilor nesocabile precum asistolia sau activitatea electrică fără puls (AEFP).
- Deoarece pe durata spitalizării stopul cardiac este de obicei precedat de hipoxie sau hipotensiune, asistolia sau AEFP apar mai frecvent decât FiV sau TVP.

TABLOU CLINIC

- Stopul cardiac poate fi precedat de anxietate, dispnee, durere precordială, greață, vărsături și transpirații.
- După stop cardiac pacienții sunt inconștienți, apneici și hipotensivi, fără puls detectabil. Extremitățile sunt reci și umede, iar cianoza apare frecvent.

DIAGNOSTIC

- Diagnosticul rapid este esențial pentru succesul resuscitării cardio-pulmonare (RCP). Trebuie să se intervină rapid pentru a preveni degenerarea ritmului cardiac în aritmii mai dificil de tratat.
- Diagnosticul este stabilit pe baza manifestărilor clinice caracteristice stopului cardiac. Diagnosticul este confirmat de semnele vitale, în special ritm cardiac și respirație.
- Electrocardiograma (ECG) identifică ritmul cardiac, care la rândul său indică terapia farmacologică.
  - ✓ FiV reprezintă anarhia electrică a ventriculului, ce determină lipsa debitului cardiac și colaps cardiovascular.
  - ✓ AEFP reprezintă absența unui puls detectabil și prezența unui tip de activitate electrică diferită de FiV sau TVP.
  - ✓ Asistolia reprezintă prezența unei linii izoelectrice pe ECG.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: obiectivele resuscitării sunt menținerea vieții, restabilirea sănătății, ușurarea suferinței, limitarea handicapului și respectarea deciziilor, a drepturilor și a vieții private ale individului. Acestea pot fi realizate de RCP prin restabilirea circulației spontane (RCS) cu ventilație eficientă și perfuzie cât mai repede posibil, pentru a minimiza afectarea hipoxică a organelor vitale. După resuscitarea reușită, obiectivele primare includ optimizarea oxigenării țesuturilor, identificarea cauzei (cauzelor) de stop cardiac și prevenirea episoadelor ulterioare.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

- Ghidurile din 2015 pentru RCP și Îngrijirea Urgențelor Cardiovasculare ale *American Heart Associaton* (AHA) subliniază implementarea în timp util a „lanțului de supraviețuire" în cazul stopului cardiac care se produce în pre-spital sau în timpul spitalizării:
  - ✓ Stop cardiac în pre-spital: (1) recunoașterea și activarea sistemului de intervenție în caz de urgență, (2) RCP imediat și de calitate înaltă, (3) defibrilarea cât mai rapidă, (4) servicii medicale de urgență de bază și avansate și (5) suportul vital avansat și îngrijire post stop cardiac.
  - ✓ Stop cardiac în timpul spitalizării: (1) supravegherea și profilaxia, (2) recunoașterea și activarea sistemului de intervenție în caz de urgență, (3) RCP imediat și de calitate înaltă, (4) defibrilarea cât mai rapidă și (5) suportul vital avansat și îngrijire post stop cardiac.
- Suportul vital de bază, realizat de echipajul de asistență medicală instruit în RCP, include acțiunile de mai jos realizate în următoarea ordine:
  - ✓ În primul rând, se stabilește răspunsul pacientului la stimuli. Dacă nu răspunde la stimuli și nu respiră sau respiră anormal (de ex., doar gaspuri), se anunță echipa de intervenție medicală de urgență și se obține un defibrilator extern automat (DEA), dacă este disponibil.
  - ✓ Se verifică pulsul; dacă este absent în mai puțin de 10 secunde, se începe RCP și se utilizează DEA atunci când este disponibil.
  - ✓ Se începe RCP cu 30 de compresii toracice la frecvențe între 100–120/min și comprimarea toracelui cel puțin 5 cm la adulți și cel puțin 1/3 din diametrul antero-posterior la copii (aprox. 4 cm la sugari și aprox. 5 cm la copii).
  - ✓ Se deschid căile respiratorii și se efectuează două respirații de salvare, apoi se repetă compresiile toracice. Fiecare ciclu de 30 de compresii toracice este urmat de două respirații de salvare.
  - ✓ Se continuă cu cicluri de 30 de compresii toracice urmate de două respirații până la sosirea echipajului cu DEA și pregătirea acestuia pentru utilizare sau pacientul este preluat de către serviciul medical de urgență (SMU).
  - ✓ Dacă DEA este disponibil, se verifică ritmul cardiac pentru a determina dacă defibrilarea este indicată. Dacă este, se aplică un șoc cu reluarea imediată a compresiilor toracice/respirațiilor de salvare. După cinci cicluri, se reevaluează ritmul cardiac pentru a determina dacă mai este necesară continuarea defibrilării. Se repetă această secvență până când ajunge echipajul medical de specialitate sau ritmul cardiac este neșocabil.
  - ✓ Daca ritmul este neșocabil, se continuă cu cicluri de compresii toracice/respirații de salvare până la sosirea ajutorului medical sau se restabilește circulația spontană. Dacă ritmul este neșocabil este probabil asistolie sau AEFP.
- După sosirea furnizorilor de suport vital avansat (SVA), terapia este administrată după algoritmul SVA prezentat în **Fig. 7–1**.
- Accesul prin cateterul venos central determină concentrații rapide și înalte ale medicamentului comparativ cu administrarea venoasă periferică, dar accesul la linia venoasă centrală nu este necesar în majoritatea încercărilor de resuscitare. Cu toate acestea, dacă există o linie venoasă centrală este de preferat să fie folosită. Dacă accesul iv. (fie central sau periferic) nu a fost stabilit, se inserează un cateter venos periferic mare. Dacă nu se reușește acest lucru, se introduce un dispozitiv intraosos (io.).
- Dacă nu poate fi stabilit accesul iv. sau io., lidocaina, adrenalina, naloxona sau vasopresina se administrează intratraheal. Doza pentru administrare endotraheală ar trebui să fie, în general, de 2–2,5 ori mai mare decât doza iv./io. Medicația ar trebui să fie diluată în general în 5–10 ml apă distilată pentru preparate injectabile (de preferat) sau în ser fiziologic.

TRATAMENTUL FIBRILAȚIEI VENTRICULARE ȘI AL TAHICARDIEI VENTRICULARE FĂRĂ PULS

Terapie nefarmacologică

- Se utilizează defibrilarea electrică, folosind un șoc de 360 J (defibrilator monofazic) sau șocuri de la 120 la 200 J (defibrilator bifazic). După ce a fost inițiată defibrilarea, se reîncepe imediat RCP și se continuă pentru aproximativ cinci cicluri (~2 minute), înainte de a analiza ritmul sau a verifica pulsul. Dacă după două minute încă sunt prezente semne de FiV/TVP, se recurge la terapie farmacologică, continuând încercările de defibrilare cu o singură descărcare.

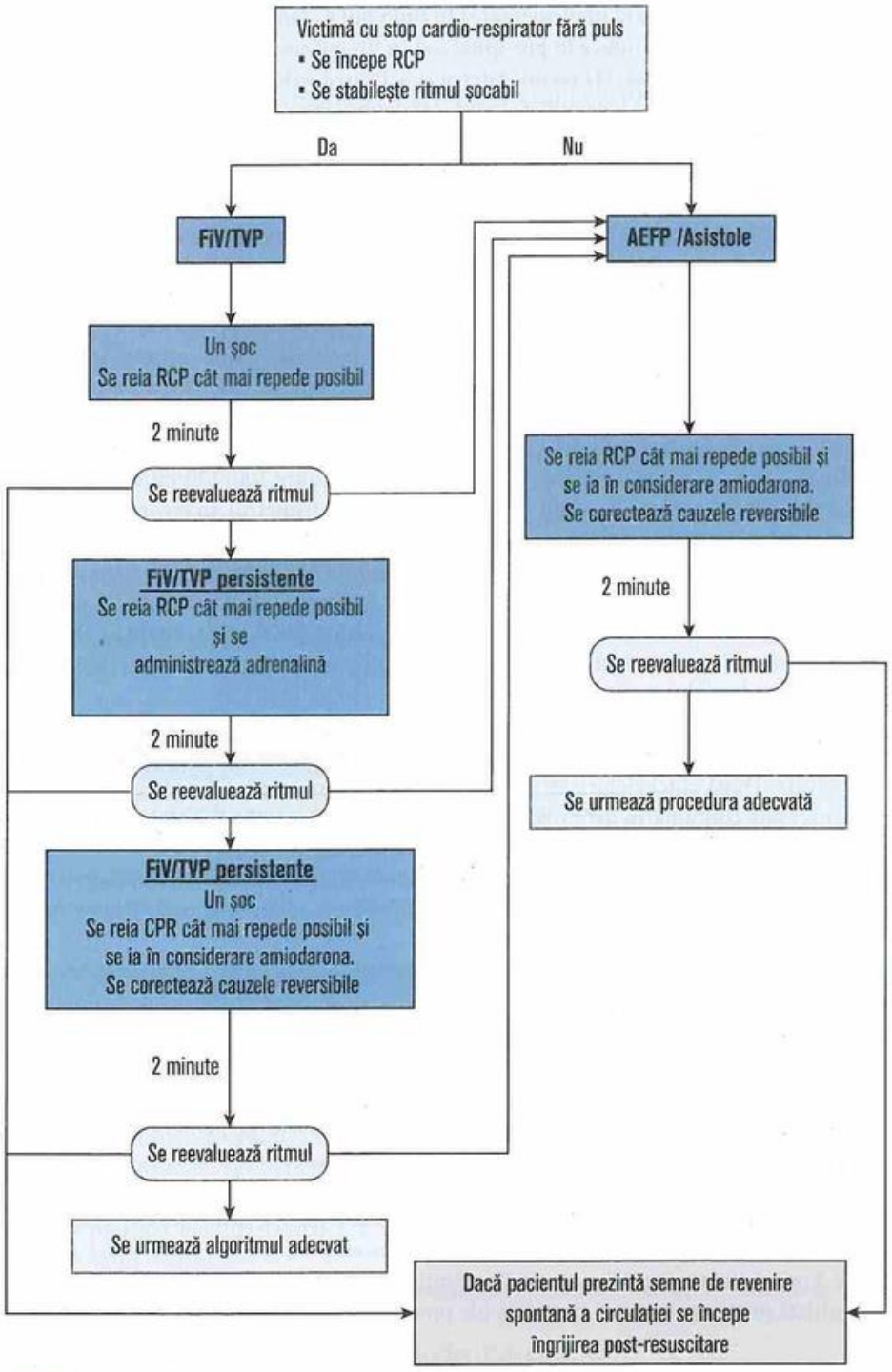


FIGURA 7–1. Algoritm de tratament pentru stopul cardiac la adult: suport vital avansat (SVA)

- Când este posibil, se realizează intubarea endotraheală și acces iv., dar fără a se opri resuscitarea cardiacă. Imediat ce s-a obținut o cale de acces, pacientul este ventilat cu oxigen 100%.

Terapie farmacologică

ADRENALINĂ

- **Adrenalina** este un medicament de elecție în tratarea FiV, TVP, asistoliei și AEFP. Adrenalina este un agonist neselectiv al receptorilor adrenergici α și β, dar eficacitatea sa se datorează în principal stimulării receptorilor α. Adrenalina determină vasoconstricție arteriolară sistemică, îmbunătățind presiunea coronariană și cerebrală din timpul perioadei cu debit scăzut asociată cu RCP.
- Doza de adrenalină recomandată pentru adulți este de 1 mg iv. sau io. la fiecare 3–5 minute. Deși au fost studiate doze mai mari, acestea nu sunt recomandate în tratamentul uzual al stopului cardiac.

VASOPRESINĂ

- **Vasopresina** (40 de unități iv./io.) este un vasoconstrictor nonadrenergic potent, care crește valorile tensiunii arteriale (TA) și rezistența vasculară sistemică. În pofida unor avantaje teoretice, vasopresina nu prezintă beneficii care să o recomande ca înlocuitor al adenalinei, iar coadministrarea vasopresinei cu adrenalina nu prezintă avantaje superioare dozei standard de adrenalină. Din aceste motive, vasopresina a fost înlăturată din ghidul pentru RCP al AHA din 2015.

ANTIARITMICE

- Scopul terapiei cu medicamente antiaritmice după defibrilare fără succes și administrare de vasopresoare este de a preveni recurența FiV și a TVP prin creșterea pragului de apariție a fibrilațiilor. Totuși, lipsesc dovezile clinice care să demonstreze îmbunătățirea stării până la externare.
- **Amiodarona** este antiaritmicul recomandat la pacienții cu FiV/TV care nu răspund la RPC, la defibrilare și la tratamentul cu vasopresoare. Doza utilizată este de 300 mg iv./io., urmată de o a doua doză de 150 mg.
- **Lidocaina** se poate utiliza dacă amiodarona nu este disponibilă, dar nu s-a demonstrat că îmbunătățește rata de RCS, internarea în spital sau supraviețuirea până la externare comparativ cu amiodarona. Doza inițială este de 1–1,5 mg/kg iv. Dacă este cazul, se pot administra adițional doze de 0,5–0,75 mg/kg la intervale de 5–10 minute până la o doză maximă de 3 mg/kg, dacă FiV/TVP persistă.

MAGNEZIU

- Hipomagneziemia severă a fost asociată cu FiV/TVP, dar administrarea de magneziu în timpul stopului cardiac nu a îmbunătățit rezultatele clinice. Două studii au demonstrat îmbunătățirea RCS în stopul cardiac asociat cu torsada vârfurilor. Prin urmare, se limitează administrarea de magneziu la acești pacienți. Doza este de 1–2 g diluat cu 10 ml dextroză 5% în apă distilată, administrat iv./io. lent, timp de 15 minute.

TROMBOLITICE

- Utilizarea de trombolitice în timpul RCP a fost studiată pentru că cele mai multe cazuri de stop cardiac sunt asociate fie cu infarct miocardic (IM), fie cu embolie pulmonară (EP). Deși numeroase studii au demonstrat utilizarea cu succes, puține au prezentat îmbunătățirea stării până la externare, însă s-a observat și creșterea incidenței hemoragiei intracraniene. Prin urmare, terapia fibrinolitică nu ar trebui folosită în mod uzual în stopul cardiac, dar poate fi utilizată când EP este presupusa cauză sau chiar motivul stopului cardiac.

TRATAMENTUL ACTIVITĂȚII ELECTRICE FĂRĂ PULS ȘI AL ASISTOLIEI

Terapie nefarmacologică

- Tratarea cu succes a AEFP și a asistoliei depinde de cauza declanșatoare a acestora. Cauzele potențial reversibile includ: (1) hipovolemia, (2) hipoxia, (3) acidoza, (4) hiper- sau hipopotasemia, (5) hipotermia, (6) hipoglicemia, (7) supradoza de droguri, (8) tamponada cardiacă, (9) pneumotoraxul în tensiune, (10) tromboza coronariană, (11) tromboza pulmonară și (12) trauma.
- AEFP și asistolia sunt tratate în același mod. Ambele patologii necesită RCP, controlul căilor

respiratorii și accesul iv. Trebuie evitată defibrilarea în asistolie, deoarece descărcarea parasimpatică poate reduce RCS, scăzând astfel șansele de supraviețuire. Dacă această tehnică este disponibilă, se poate încerca pacing-ul transcutanat.

Terapie farmacologică

- **Adrenalina** (1 mg administrată iv. sau io., la fiecare 3–5 minute) este principalul agent farmacologic utilizat; vasopresina nu mai este recomandată.
- Atropina nu mai este recomandată pentru tratamentul asistoliei sau al AEFP, deoarece nu există studii clinice prospective care să-i susțină eficacitatea, iar informațiile obținute din studiile retrospective și observaționale sunt contradictorii.

MANAGEMENTUL ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

- Acidoza apare în timpul stopului cardiac din cauza scăderii fluxului sanguin sau a ventilației necorespunzătoare. Compresiile toracice reproduc doar aproximativ 25% din debitul cardiac normal, ceea ce duce la o slabă perfuzie a organelor, hipoxie tisulară și acidoză metabolică. Lipsa ventilației duce la retenția CO_2, ceea ce duce la acidoză respiratorie. Acidoza combinată reduce contracția miocardică și poate provoca aritmii.
- Administrarea de rutină a bicarbonatului de sodiu în stopul cardiac nu este recomandată, deoarece există puține date clinice care să susțină utilizarea sa și poate avea efecte negative. Acesta poate fi utilizat în circumstanțe speciale (de ex., acidoză metabolică preexistentă, hiperpotasemie și supradozare de antidepresive triciclice). Doza administrată trebuie stabilită, atunci când este posibil, în funcție de analizele de laborator.

ÎNGRIJIRI POST-RESUSCITARE

- RCS după un stop cardiac poate fi urmată de un sindrom post stop cardiac, caracterizat prin leziuni cerebrale, disfuncție miocardică, răspuns sistemic de tip ischemie-reperfuzie și patologie de precipitare persistentă.
- Este foarte important să se asigure o ventilație adecvată și oxigenare. Capul patului trebuie ridicat la 30° pentru a reduce riscul de aspirație, pneumonie asociată ventilației mecanice și edem cerebral. După folosirea de oxigen 100% în timpul resuscitării, se scade fracția de oxigen administrată, până la valori tolerate, pentru a se evita toxicitatea oxigenului. Supraventilarea poate fi evitată prin menținerea presiunii parțiale a dioxidului de carbon în aerul expirat ($ETCO_2$) la valori cuprinse între 40–45 mmHg.
- Se urmăresc cât mai repede modificările ECG caracteristice infarctului miocardic acut și, dacă este cazul, se efectuează revascularizarea.
- O componentă integrată a îngrijirii post-resuscitare este hipotermia terapeutică sau managementul temperaturii corporale. Hipotermia poate proteja împotriva leziunilor cerebrale prin suprimarea reacțiilor chimice care apar după restaurarea fluxului sanguin. Ghidurile actuale recomandă menținerea temperaturii tuturor pacienților adulți comatoși după RCS, între 32 și 36°C, timp de cel puțin 24 de ore. Reîncălzirea trebuie făcută lent și controlat, la o viteză de 0,2–0,5°C pe oră. După managementul temperaturii corporale, trebuie prevenită în mod activ apariția febrei. Potențiale complicații ale hipotermiei sunt: coagulopatia, aritmiile, hiperglicemia, tulburările electrolitice, creșterea riscului de infecție și efectele importante asupra distribuției și eliminării medicamentelor.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Monitorizarea trebuie efectuată atât în timpul resuscitării propriu-zise, cât și în etapa de post-resuscitare. Rezultatul optim al RCP este un pacient treaz, receptiv, care respiră spontan. În mod ideal, după resuscitare, pacienții trebuie să nu prezinte sechele neurologice și să prezinte o morbiditate scăzută.
- Se monitorizează și se înregistrează, în timpul resuscitării și după fiecare intervenție, tensiunea arterială, frecvența și ritmul cardiac. Stabilirea prezenței sau a absenței pulsului este esențială în alegerea intervenției adecvate.

- Trebuie evitată și corectată imediat hipotensiunea arterială (tensiune arterială medie [TAM] <65 mmHg sau TAS <90 mmHg); totuși, nu este stabilită o țintă specifică pentru TAM.
- Presiunea de perfuzie a coronarelor (PPC) și saturația în oxigen a sângelui venos central ($ScvO_2$) pot furniza informații utile privind răspunsul pacientului la terapie. Valori <15 mmHg (PPC) și <30% ($ScvO_2$) sunt asociate cu o RCS slabă. Dacă PPC nu poate fi determinată în timpul RCP, se poate utiliza tensiunea arterială diastolică; valorile <20 mmHg sunt considerate suboptimale.
- Monitorizarea $ETCO_2$ este o metodă sigură și eficientă de evaluare cardiacă în timpul RCP. Valori scăzute persistente ale $ETCO_2$ (<10 mmHg) în timpul RCP, la pacienții intubați, sugerează o probabilitate scăzută de RCS.
- Trebuie luată în considerare cauza precipitantă a stopului cardiac (de ex., IM, dezechilibre electrolitice, aritmii primare). Trebuie analizat statusul pacientului înaintea stopului cardiac și în special dacă acesta se afla sub tratament medicamentos.
- Este necesar să se intervină asupra funcțiilor cardiacă, hepatică și renală afectate în urma ischemiei în timpul stopului cardiac.
- Trebuie evaluată funcția neurologică prin intermediul scalei CPC (*Cerebral Performance Category*) și al scalei de comă Glasgow.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 12, „Cardiac Arrest", autor Jeffrey F. Barlett, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Dislipidemiile

CAPITOLUL 8

- *Dislipidemia* este definită ca fiind nivelul crescut al colesterolului total, al LDL-colesterolului (lipoproteine cu densitate scăzută [*low-density lipoprotein* – LDL]) sau al trigliceridelor, nivelul scăzut al HDL-colesterolului (lipoproteine cu densitate crescută [*high-density lipoprotein* – HDL]) sau o combinație a acestor anomalii.

FIZIOPATOLOGIE

- Colesterolul, trigliceridele și fosfolipidele sunt transportate în sânge sub forma unor complexe de lipide și proteine (lipoproteine). Nivelurile crescute ale colesterolului total și ale LDL-colesterolului, cât și valorile scăzute ale HDL-colesterolului sunt asociate dezvoltării bolii coronariene (BC).
- Factorii de risc precum LDL oxidat, leziuni mecanice endoteliale și homocisteină în exces pot conduce la disfuncție endotelială și interacțiuni celulare care duc în final la ateroscleroză. Eventualele consecințe clinice pot fi reprezentate de angină, infarct miocardic (IM), aritmii, accident vascular cerebral, boli arteriale periferice (BAP), anevrism de aortă abdominală și moarte subită.
- Leziunile aterosclerotice apar ca urmare a transportului și retenției LDL plasmatic prin stratul de celule endoteliale în matricea extracelulară a spațiului subendotelial. Odată ajuns în peretele arterial, LDL este modificat prin oxidare și glicare neenzimatică. LDL ușor oxidat încorporează în peretele arterial monocite, care se transformă în macrofage și care accelerează oxidarea LDL. LDL oxidat provoacă un răspuns inflamator mediat de agenți chemotactici și citokine.
- Lezarea și remedierea repetate, în interiorul plăcii aterosclerotice, conduc în cele din urmă la formarea unui cap fibros ce protejează miezul subiacent din lipide, colagen, calciu și celule inflamatorii. Menținerea plăcii fibroase este decisivă pentru prevenirea rupturii plăcii și prevenirea trombozei coronariene.
- Bolile primare/genetice ale lipoproteinelor sunt clasificate în șase categorii: I (chilomicroni), IIa (LDL), IIb (LDL + lipoproteine cu densitate foarte scăzută [*very-low-density lipoprotein* – VLDL]), III (lipoproteine cu densitate intermediară), IV (VLDL) și V (VLDL + chilomicroni). Există, de asemenea, și forme secundare ale dislipidemiei, deoarece anumite clase de medicamente pot crește nivelul colesterolului (de ex., progestative, diuretice tiazidice, glucocorticoizi, β-blocante, izotretinoin, inhibitori de protează, ciclosporină, mirtazapină, sirolimus).
- Defectul principal în hipercolesterolemia familială constă în incapacitatea de legare a LDL de receptorul LDL (LDL-R). Aceasta conduce la o degradare incompletă a LDL în celule și la biosinteza necontrolată a colesterolului.

TABLOU CLINIC

- Majoritatea pacienților sunt asimptomatici timp de mai mulți ani. Pacienții simptomatici pot acuza durere retrosternală, palpitații, transpirație, anxietate, dificultate în respirație sau durere abdominală. Aceștia mai pot simți dificultate în vorbire sau în mișcare sau pierderea cunoștinței.
- În funcție de anomalia lipoproteică, la examenul fizic se pot observa xantoame cutanate, polineuropatie periferică, tensiune arterială ridicată, precum și un indice de masă corporală crescut sau o circumferință abdominală crescută.

DIAGNOSTIC

- Se va măsura profilul lipoproteinelor (colesterol total, LDL, HDL și trigliceride) à jeun (de preferat) pentru toți adulții în vârstă de 20 ani și peste, cel puțin o dată la 5 ani.
- Nivelurile plasmatice ale colesterolului, ale trigliceridelor și ale HDL se vor măsura după un post de 12 ore, deoarece valoarea trigliceridelor poate fi crescută la pacienții care au mâncat; colesterolul total este doar puțin influențat de post.
- Pentru a reduce la minimum variabilitatea și pentru a obține o referință de încredere, sunt recomandate două determinări, la distanță de 1 până la 8 săptămâni una de cealaltă. Dacă nivelul colesterolului total este mai mare de 200 mg/dl (>5,17 mmol/l), se recomandă o a doua

determinare, iar dacă valorile diferă între ele cu mai mult de 30 mg/dl (>0,78 mmol/l), se va folosi media a trei valori.

- Examenul fizic și istoricul medical ar trebui să stabilească: (1) prezența sau absența factorilor de risc cardiovasculari sau a unei afecțiuni cardiovasculare clare; (2) istoric familial de boală cardiovasculară prematură sau de dislipidemie; (3) prezența sau absența cauzelor secundare ale dislipidemiei, incluzând medicația curentă; și (4) prezența sau absența xantoamelor, durerii abdominale sau istoric de pancreatită, afecțiuni renale sau hepatice, boală vasculară periferică, anevrism de aortă abdominală sau boală cerebrovasculară (sufluri carotidiene, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitoriu).
- Diabetul zaharat este considerat un risc echivalent de BC; prezența sa la pacienții fără BC depistată este asociată aceluiași nivel de risc ca al pacienților fără diabet zaharat, dar având BC confirmată.
- Uneori se efectuează electroforeza lipoproteinelor pentru a determina care dintre clasele de lipoproteine sunt implicate. Dacă nivelul trigliceridelor este mai mic de 400 mg/dl (4,52 mmol/l) și nu se detectează prin electroforeză nici dislipidemie de tip III, nici chilomicroni, atunci concentrațiile VLDL și LDL se pot calcula astfel: VLDL = trigliceride ÷ 5; LDL = colesterol total – (VLDL + HDL).
- Pentru estimarea riscului personal de BCVA se recomandă utilizarea ecuațiilor *pooled cohort* (a se vedea http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/)

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: scăderea valorilor colesterolului total și ale LDL-colesterolului, cu scopul de a reduce riscul de apariție sau recurență a unor evenimente precum IM, angină, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral ischemic sau boală arterială periferică (BAP).

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

- În 2013, *American College of Cardiology* (ACC)/*American Heart Association* (AHA) a publicat ghiduri de tratament revizuite, care înlocuiesc Programul Național de educare în privința colesterolului (*National Cholesterol Education Program* – NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III). În locul recomandării unor ținte specifice pentru nivelul lipidic, ghidurile identifică patru grupe de pacienți eligibili pentru tratamentul cu statine, având scopul de a reduce riscul de boală cardiovasculară aterosclerotică (BCVA) pe următorii 10 ani în intervenții primare și secundare. A se vedea în **Fig. 8–1** un algoritm pentru inițierea terapiei cu statine.
- Ghidurile ACC/AHA au stabilit categorii de intensitate ale terapiei cu statine, respectiv înaltă, moderată și scăzută (**Tabel 8–1**), pe baza dovezilor din studii clinice randomizate și pe baza informațiilor din prospecte.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- La prima vizită se vor iniția modificările terapeutice ale stilului de viață (TLC), care includ: dietoterapie, scădere în greutate și intensificarea activității fizice. Pacienților supraponderali li se va recomanda scădere în greutate cu 10%. Se va încuraja activitatea fizică de intensitate moderată timp de 30 de minute pe zi în majoritatea zilelor săptămânii. Pacienții vor fi sprijiniți în ceea ce privește renunțarea la fumat și controlul hipertensiunii.
- Obiectivele dietoterapiei constau în a reduce progresiv aportul de grăsimi totale, grăsimi saturate și colesterol și de a atinge greutatea corporală optimă (**Tabel 8–2**).
- Creșterea aportului de fibre solubile (tărâțe de ovăz, pectine și psyllium) poate reduce colesterolul total și LDL-colesterolul cu 5% până la 20%. Totuși, acestea au efect minim asupra HDL-C sau asupra trigliceridelor. Produsele cu fibre pot fi utile și în controlul constipației asociate (administrării) sechestranților acizilor biliari (SAB).
- Suplimentele cu ulei de pește reduc valorile trigliceridelor și ale VLDL-C, dar asupra colesterolului total și LDL-C fie nu au niciun efect, fie pot crește aceste fracțiuni. Printre alte acțiuni ale uleiului de pește pot fi menționate efectele cardioprotectoare.
- Ingestia zilnică a 2 până la 3 g de fitosteroli reduce LDL cu 6% până la 15%. Aceștia se găsesc, de obicei, în margarine.

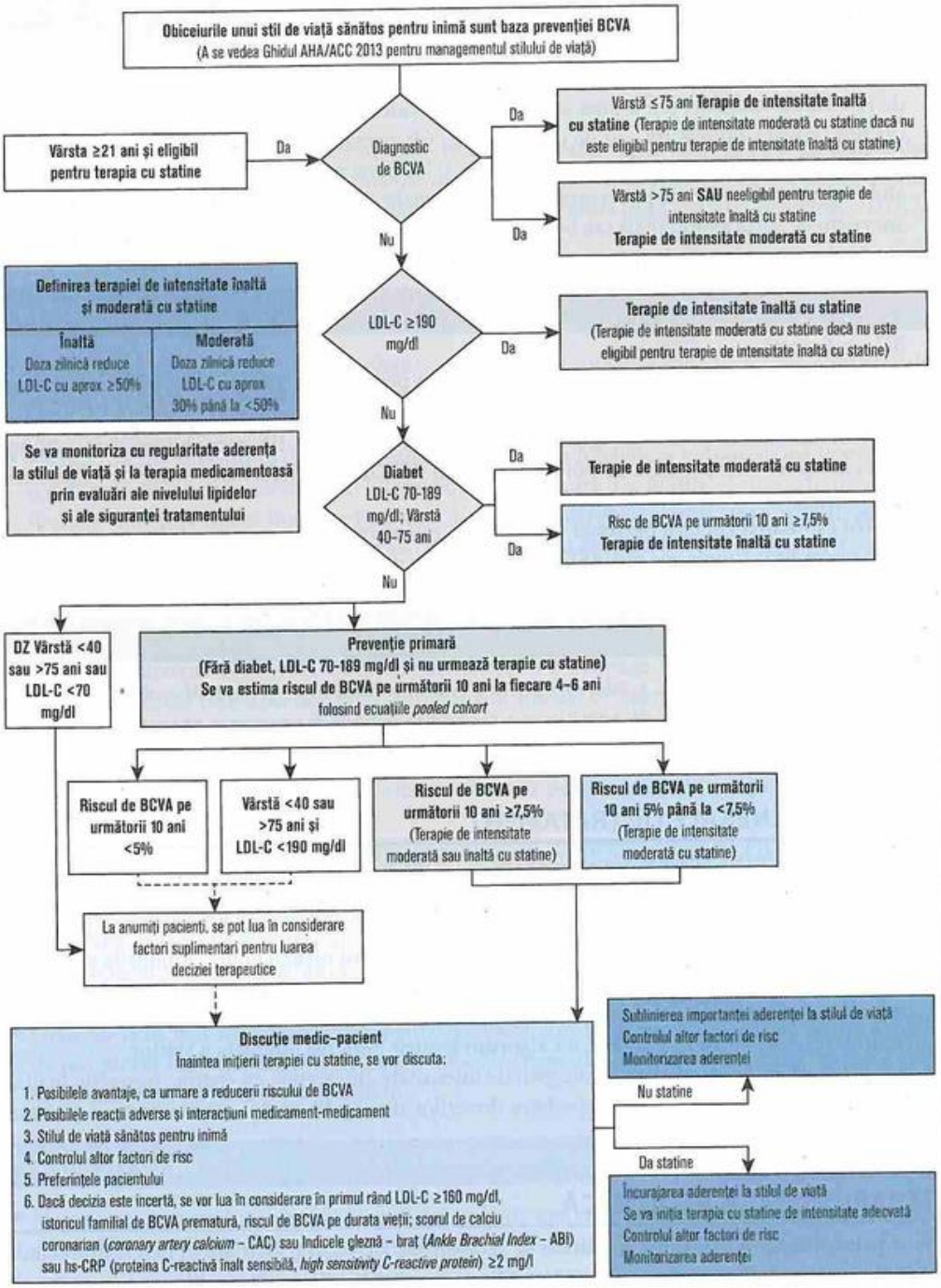


FIGURA 8–1. Inițierea terapiei cu statine

- Dacă ar fi implementate toate modificările de dietă recomandate, scăderea medie estimată a LDL s-ar încadra între 20 și 30%.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

- Efectul terapiei farmacologice asupra lipidelor și lipoproteinelor este prezentat în **Tabelul 8–3**.
- Medicamentele de elecție recomandate pentru fiecare fenotip de lipoproteină sunt redate în **Tabelul 8–4**.
- Produsele disponibile și dozele acestora sunt redate în **Tabelul 8–5**.

TABEL 8–1 Intensitatea terapiei cu statine, în funcție de medicament și doză

Terapie cu statine de intensitate înaltă	Terapie cu statine de intensitate moderată	Terapie cu statine de intensitate scăzută
Doza zilnică reduce LDL, în medie, cu ≥50%	Doza zilnică reduce LDL, în medie, cu 30 până la 50%	Doza zilnică reduce LDL, în medie, cu <30%
Atorvastatină (40) 80 mg **Rosuvastatină (20) 40 mg**	**Atorvastatină 10 (20) mg** **Rosuvastatină (5) 20 mg** **Simvastatină 20–40 mg**[a] **Pravastatină 40 (80) mg** **Lovastatină 40 mg** Fluvastin XL 80 mg **Fluvastatină 40 mg de două ori/zi** Pitavastatină 2–4 mg	Simvastatină 10 mg **Pravastatină 10–20 mg** **Lovastatină 20 mg** Fluvastatină 20–40 mg Pitavastină 1 mg

[a]FDA (*Food and Drug Administration*) din SUA nu recomandă inițierea tratamentului cu simvastatină la doze de 80 mg/zi din cauza riscului ridicat de miopatie și, rareori, rabdomioliză.
Cuvintele scrise îngroșat indică doze specifice ce au fost testate în studii clinice randomizate.

TABEL 8–2 Macronutrienți. Recomandări pentru dieta TLC (*Therapeutic Lifestyle Change*)

Componentă[a]	Aport recomandat
Grăsimi totale	25%–35% din totalul caloriilor
Grăsimi saturate	Mai puțin de 7% din totalul caloriilor
Grăsimi polinesaturate	Până la 10% din totalul caloriilor
Grăsimi mononesaturate	Până la 20% din totalul caloriilor
Carbohidrați[b]	50%–60% din totalul caloriilor
Colesterol	<200 mg/zi
Fibre alimentare	20–30 g/zi
Fitosteroli	2 g/zi
Proteine	Aproximativ 15% din totalul caloriilor
Total calorii	Pentru obținerea și menținerea greutății corporale optime

[a]Caloriile din alcool nu sunt incluse.
[b]Carbohidrații ar trebui să provină din alimente bogate în carbohidrați complecși, cum sunt cerealele integrale, fructele și legumele.

Sechestranți ai acizilor biliari

- Sechestranții acizilor biliari (SAB) (**colestiramină**, **colestipol** și **colesevelam**) fixează acizii biliari în lumenul intestinal concomitent cu întreruperea circuitului lor enterohepatic și, astfel, se reduce rezerva de acizi biliari, fiind stimulată sinteza lor hepatică din colesterol. Epuizarea rezervei hepatice de colesterol determină intensificarea biosintezei sale și creșterea numărului de receptori LDL de pe membranele hepatocitelor, ceea ce mărește rata catabolismului din plasmă și diminuează nivelul LDL. Intensificarea biosintezei hepatice a colesterolului se poate însoți de o creștere în paralel a producției hepatice de VLDL; în consecință, SAB pot agrava hipertrigliceridemia în cazul pacienților cu dislipidemie mixtă.
- SAB sunt utilizați în tratamentul hipercolesterolemiei primare (hipercolesterolemie familială, dislipidemie familială mixtă și hiperlipoproteinemie de tip IIa).

TABEL 8-3 Efectele terapiei farmacologice asupra lipidelor și lipoproteinelor

Medicament	Mecanism de acțiune	Efecte asupra lipidelor	Efecte asupra lipoproteinelor
Colestiramină, colestipol și colesevelam	↑ Catabolismul LDL ↓ Absorbția colesterolului	↓ Colesterol	↓ LDL ↑ VLDL
Niacină	↓ Sinteza LDL și VLDL	↓ Trigliceride ↓ Colesterol	↓ VLDL, ↓ LDL, ↑ HDL
Gemfibrozil, fenofibrat, clofibrat	↑ Clearance-ul VLDL ↓ Sinteza VLDL	↓ Trigliceride ↓ Colesterol	↓ VLDL, ↓ LDL, ↑ HDL
Lovastatină, pravastatină, simvastatină, fluvastatină, atorvastatină rosuvastatină	↑ Catabolismul LDL ↓ Sinteza LDL	↓ Colesterol	↓ LDL
Ezetimib	Blochează absorbția intestinală a colesterolului	↓ Colesterol	↓ LDL
Mipomersen	Inhibă sinteza apolipoproteinei B-100	↓ Colesterol	↓ LDL, non-HDL
Lomitapidă	Inhibită proteina de transfer microzomal al trigliceridelor	↓ Colesterol	↓ LDL, non-HDL
Alirocumab	Inhibarea PCSK9	↓ Colesterol, ↓ Lpa	↓ Colesterol și LDL
Evolocumab	Inhibarea PCSK9	↓ Colesterol, ↓ Lpa	↓ Colesterol și LDL

- Cele mai uzuale tulburări gastrointestinale includ constipația, balonarea, senzația de plenitudine epigastrică, greața și flatulența. Acestea pot fi controlate prin creșterea aportului de lichide, de fibre alimentare și administrarea de laxative emoliente.
- Textura nisipoasă și aglomerată a pulberii poate fi diminuată prin amestecare cu băutură cu aromă de portocale sau cu suc natural. Colestipolul poate fi mai ingerabil decât colestiramina, deoarece este inodor și insipid. Comprimatele pot ameliora aderența.
- Alte reacții adverse posibile sunt absorbția incompletă a vitaminelor liposolubile A, D, E și K; hipernatremie și hipercloremie; obstrucție gastrointestinală și reducerea biodisponibilității substanțelor medicamentoase cu caracter acid, precum warfarina, acidul nicotinic, tirozina, paracetamolul, hidrocortizonul, hidroclorotiazida, loperamida și, probabil, fierul. Interacțiunile medicamentoase pot fi evitate alternând timpii de administrare cu intervale de 6 ore sau mai mult între SAB și alte medicamente.

Niacină

- **Niacina** (acidul nicotinic) reduce sinteza hepatică a VLDL care, la rândul lor, reduc sinteza LDL. De asemenea, niacina crește HDL prin scăderea catabolismului său.
- Niacina este utilizată cu precădere în dislipidemia mixtă sau în asocieri terapeutice, ca a doua linie de tratament în hipercolesterolemie. Este un medicament de primă intenție sau de alternativă în tratamentul hipertrigliceridemiei și al dislipidemiei asociate diabetului.
- Înroșirea pielii și pruritul par a fi mediate de prostaglandine și pot fi reduse administrând 325 mg de acid acetilsalicilic cu puțin timp înainte de ingestia niacinei. Administrând doza de niacină în timpul mesei și crescând ușor doza, progresiv, aceste efecte pot fi diminuate. Înroșirea pielii și pruritul cauzate de niacină se pot amplifica la ingestia concomitentă de alcool și băuturi calde și, de aceea, ele trebuie evitate în momentul administrării. O altă problemă frecventă o reprezintă tulburările gastrointestinale.

TABEL 8-4 Fenotipul lipoproteinei și tratamentul medicamentos recomandat

Tipul lipoproteinei	Medicament de elecție	Asociere terapeutică
I	Nu este indicat	–
II[a]	Statine Colestiramină sau colestipol Niacină	Niacină sau SAB Statine sau niacină Statine sau SAB Ezetimib Mipomersen, lomitapidă[b]
II[b]	Statine Fibrați Niacină	SAB sau fibrați sau niacină Statine sau niacină sau SAB[a] Statine sau fibrați Ezetimib
III	Fibrați Niacină	Statine sau niacină Statine sau fibrați Ezetimib
IV	Fibrați Niacină	Niacină Fibrați
V	Fibrați Niacină	Niacină Ulei de pește

(SAB, sechestranți ai acizilor biliari; fibrații includ gemfibrozil sau fenofibrat.)
[a]SAB nu se administrează ca terapie de primă intenție dacă nivelul inițial al trigliceridelor este ridicat, deoarece hipertrigliceridemia se poate agrava cu SAB în monoterapie.
[b]Mipomersenul și lomitapida se administrează în asociere cu alte terapii hipolipemiante, în special cu statine, în cazul celor cu hipercolesterolemie familială (homozigoți sau heterozigoți) și la pacienții care nu pot fi controlați adecvat prin terapie cu statine în dozele maxime tolerate.

- Anomaliile analizelor de laborator pot consta în creșterea valorilor testelor pentru funcția hepatică, hiperuricemie și hiperglicemie. Hepatita asociată tratamentului cu niacină este mai frecventă în cazul preparatelor cu cedare susținută și, de aceea, folosirea acestora trebuie restricționată doar pentru pacienții cu intoleranță la produsele cu cedare imediată. Niacina este contraindicată la pacienții cu afecțiuni hepatice manifeste și poate exacerba guta și diabetul preexistente.
- **Niaspanul** este un preparat de niacină cu cedare prelungită, care se eliberează doar pe bază de prescripție medicală, a cărui farmacocinetică este intermediară între produsele cu cedare imediată și cele cu cedare susținută. Acesta are mai puține reacții adverse dermatologice și risc scăzut de hepatotoxicitate. Combinația cu statine poate produce scăderi considerabile ale LDL și creșteri ale HDL.
- Nicotinamida nu ar trebui folosită în tratamentul dislipidemiei, deoarece nu scade eficient nivelurile colesterolului sau ale trigliceridelor.

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei

- Statinele (**atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina** și **simvastatina**) inhibă 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductaza, întrerupând conversia HMG-CoA în mevalonat, etapa limitativă a biosintezei colesterolului. Reducerea sintezei LDL și intensificarea catabolismului LDL mediate cu ajutorul receptorilor LDL, par a fi principalele mecanisme ale efectului hipolipemiant.
- Administrate în monoterapie, statinele sunt cele mai eficiente hipolipemiante, ce scad colesterolul total și LDL-colesterolul, și printre cel mai bine tolerate. Nivelurile colesterolului total și ale LDL-colesterolului sunt reduse, în funcție de doză, cu 30% sau mai mult atunci când se adaugă dietoterapiei.
- Asocierea terapeutică dintre o statină și un SAB este justificată, deoarece crește numărul receptorilor LDL, conducând la o degradare mai intensă a LDL-colesterolului; sinteza intracelulară a colesterolului este inhibată și recircularea enterohepatică a acizilor biliari este întreruptă.

TABEL 8–5 Prezentare comparativă a medicamentelor utilizate în tratamentul dislipidemiei

Medicament	Concentrații și forme farmaceutice	Doză zilnică uzuală	Doză zilnică maximă
Colestiramină (Questran) Colestiramină (Questran Light) Colestiramină (Cholybar)	Pulbere vrac/4 g plicuri Pulbere vrac/4 g plicuri 4 g rășină per baton	8 g de 3 ori/zi	32 g
Colestipol clorhidrat (Colestid)	Pulbere vrac/5 g plicuri	10 g de 2 ori/zi	30 g
Colesevelam (Welchol)	625 mg cpr.	1875 mg de 2 ori/zi	4375 mg
Niacină	50, 100, 250 și 500 mg cpr.; 125, 250 și 500 mg cps.	2 g de 3 ori/zi	9 g
Niacină cu cedare prelungită (Niaspan)	500, 750 și 1000 mg cpr.	500 mg	2000 mg
Niacină cu cedare prelungită + lovastatină (Advicor)[a]	Niacină/lovastatină 500 mg/20 mg cpr. Niacină/lovastatină 750 mg/20 mg cpr. Niacină/lovastatină 1000 mg/20 mg cpr.	Niacină/lovastatină 500 mg/20 mg	Niacină/lovastatină 1000 mg/20 mg
Fenofibrat (Tricor și altele)	67, 134 și 200 mg cps. (micronizate); 54 și 160 mg cpr.; 40, 120 mg cpr.; 50, 160 mg cpr.	54 mg sau 67 mg	201 mg
Gemfibrozil (Lopid)	300 mg cps.	600 mg de două ori/zi	1,5 g
Lovastatină (Mevacor)	20 și 40 mg cpr.	20–40 mg	80 mg
Pravastatină (Pravachol)	10 și 20 mg cpr.	10–20 mg	40 mg
Simvastatină (Zocor)	5, 10, 20, 40 și 80 mg cpr.	10–20 mg	80 mg
Atorvastatină (Lipitor)	10 mg cpr.	10 mg	80 mg
Rosuvastatină (Crestor)	5 și 10 mg cpr.	5 mg	40 mg
Pitavastatină (Livalo)	1, 2 și 4 mg cpr.	2 mg	4 mg
Ezetimib (Zetia)	10 mg cpr.	10 mg	10 mg
Atorvastatină/amlodipină (Caduet)	Atorvastatină/amlodipină 10 mg/5 mg	Atorvastatină/amlodipină 10 mg/5 mg	Atorvastatină/amlodipină 80 mg/10 mg

Atorvastatină/amlodipină (Caduet)	Atorvastatină/amlodipină 10 mg/5 mg Atorvastatină/amlodipină 20 mg/5 mg Atorvastatină/amlodipină 40 mg/5 mg Atorvastatină/amlodipină 80 mg/5 mg Atorvastatină/amlodipină 10 mg/10 mg Atorvastatină/amlodipină 20 mg/10 mg Atorvastatină/amlodipină 40 mg/10 mg Atorvastatină/amlodipină 80 mg/10 mg	Atorvastatină/amlodipină 10 mg/5 mg	Atorvastatină/amlodipină 80 mg/10 mg
Pravastatină/acid acetilsalicilic (AAS) (Pravigard PAC)	Pravastatină/AAS 20 mg/81 mg Pravastatină/AAS 20 mg/325 mg Pravastatină/AAS 40 mg/81 mg Pravastatină/AAS 40 mg/325 mg Pravastatină/AAS 80 mg/81 mg Pravastatină/AAS 80 mg/325 mg		
Simvastatină/ezetimib (Vytorin)	Simvastatină/ezetimib 10 mg/10 mg Simvastatină/ezetimib 20 mg/10 mg Simvastatină/ezetimib 40 mg/10 mg	Simvastatină/ezetimib 20 mg/10 mg	Simvastatină/ezetimib 40 mg/10 mg
Esteri etilici ai acidului omega-3 (Lovaza)	Acid eicosapentaenoic (*eicosapentaenoic acid* – EPA) 465 mg, *Acid docosahexaenoic* (*docosahexaenoic acid* – DHA) 375 mg	41 g cps. o dată/zi sau 21 g cps. de două ori/zi	41 g cps. o dată pe zi sau 21 g cps. de două ori/zi
Lomitapidă	5, 10, 20 mg cps.	5 mg o dată/zi, crescând doza la intervale de 2 săptămâni, până la obținerea răspunsului terapeutic dorit sau doza maximă; se administrează la 2 ore după masa de seară	60 mg o dată/zi
Mipomersen	200 mg/ml sc.	200 mg sc., o dată/săptămână	200 mg sc., o dată/săptămână
Alirocumab	75 sau 150 mg	sc., la 2 săptămâni	150 mg
Evolocumab	140 mg sau 420 mg	sc., 140 mg la 2 săptămâni sau 420 mg o dată/lună	420 mg

(sc., subcutanat)

[a]Producătorul nu recomandă folosirea combinației fixe ca terapie inițială a hipercolesterolemiei primare sau a dislipidemiei mixte. Aceasta este recomandată cu precădere pacienților care primesc doar lovastatină plus dietă și care necesită o scădere suplimentară a nivelului trigliceridelor sau o creștere a nivelului HDL-colesterolului; mai este indicată și în cazul pacienților tratați doar cu niacină și care necesită o scădere suplimentară a LDL-colesterolului. Lomitapida și mipomersenul pot fi hepatotoxice și, de aceea, se recomandă monitorizarea atentă în cazul ambelor.

- Asocierea terapeutică dintre o statină și ezetimib este, de asemenea, justificată, deoarece ezetimibul inhibă absorbția intestinală a colesterolului și adaugă o scădere suplimentară de 12% până la 20% atunci când se asociază unei statine sau altui medicament.
- Constipația apare la mai puțin de 10% dintre pacienții care utilizează statine. Alte reacții adverse includ creșterea nivelului alanin-aminotransferazei, al creatin-kinazei, miopatie și, rareori, rabdomioliză.

Derivați de acid fibric (Fibrați)

- Monoterapia cu fibrați (**gemfibrozil, fenofibrat** și **clofibrat**) este eficientă în reducerea VLDL, dar poate fi însoțită de o creștere echivalentă a LDL, astfel încât valorile colesterolului total să rămână relativ neschimbate. Concentrațiile plasmatice ale HDL pot crește cu 10% până la 15% sau mai mult, datorită fibraților.
- Gemfibrozilul reduce sinteza VLDL și, într-o mai mică măsură, a apolipoproteinei B, cu o creștere concomitentă a ratei de eliminare plasmatice a lipoproteinelor bogate în trigliceride. Clofibratul este mai puțin eficient decât gemfibrozilul sau niacina în scăderea VLDL.
- Tulburările gastrointestinale apar la 3% până la 5% dintre pacienți. Mai pot apărea prurit, amețeală și o creștere tranzitorie, moderată, a nivelurilor transaminazelor și ale fosfatazei alcaline. Gemfibrozilul și, probabil, fenofibratul determină, rareori, formarea de calculi biliari.
- Poate apărea miozită, caracterizată prin mialgie, stare de slăbiciune musculară, rigiditate, stare de rău, precum și creșteri ale creatin-kinazei și aspartat-aminotransferazei, mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală.
- Întrucât fibrații pot amplifica efectele anticoagulantelor orale, INR (*international normalized ratio*) ar trebui monitorizat foarte atent în cazul acestei asocieri.

Ezetimib

- **Ezetimibul** intervine în absorbția colesterolului de la nivelul vilozităților intestinale, reprezentând o bună opțiune pentru terapia adjuvantă. Este aprobat ca monoterapie și în administrarea cu o statină. Posologia este de 10 mg o dată pe zi, administrat cu sau fără mâncare. În monoterapie, determină o reducere a LDL-colesterolului cu ~18%. Când se asociază unei statine, ezetimibul scade LDL cu încă 12% până la 20%. Este disponibil sub formă de combinație fixă (Vytorin) ce conține ezetimib 10 mg și simvastatină 10, 20, 40 sau 80 mg. Ezetimibul este bine tolerat; ~4% dintre pacienți acuză tulburări gastrointestinale. Întrucât beneficiile cardiovasculare ale ezetimibului nu au fost încă evaluate, acesta ar trebui păstrat pentru pacienții care nu pot tolera terapia cu statine sau pentru cei la care nu se obține o scădere satisfăcătoare a nivelului lipidic doar cu statină.

Suplimente cu ulei de pește

- Dietele bogate în acizi grași polinesaturați omega-3 (din uleiul de pește), cel mai cunoscut fiind acidul eicosapentanoic (EPA), reduc colesterolul, trigliceridele, LDL și VLDL și pot crește HDL-colesterolul.
- Suplimentele cu ulei de pește pot fi utile mai ales în cazul pacienților cu hipertrigliceridemie, dar rolul lor în tratament nu este bine definit.
- **LOVAZA (esteri etilici ai acizilor omega-3)** este o formă farmaceutică concentrată de ulei de pește cu 465 mg EPA și 375 mg acid docosahexanoic, care se eliberează pe bază de prescripție medicală. Doza zilnică este de 4 g și poate fi administrată în doză unică zilnică (4 capsule de 1 g) sau 2 capsule a 1 g de două ori pe zi. Acest produs scade trigliceridele cu 14% până la 30% și crește HDL cu ~10%.
- Au fost semnalate complicații ale administrării suplimentelor cu ulei de pește, cum ar fi: trombocitopenie și tulburări hemoragice, în special în cazul dozelor mari (EPA 15–30 g/zi).

Mipomersen

- **Mipomersen** (Kynamro) este un inhibitor al oligonucleotidei antisens din sinteza apolipoproteinei B-100. Este indicat ca adjuvant al medicației hipolipemiante și al dietei pentru reducerea LDL-colesterolului, apolipoproteinei B, colesterolului total și non-HDL-colesterolului, la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Doza este de 200 mg o dată pe săptămână, administrată subcutanat. Când se administrează în asociere cu doza maximă tolerată de terapie hipolipemiantă, mipomersenul poate produce o scădere suplimentară de 25% a

LDL-colesterolului. Reacțiile adverse includ reacții la locul injectării, simptome asemănătoare gripei (*flu-like*), greață, cefalee și creșteri ale transaminazelor serice.

Lomitapidă

- **Lomitapida** (Juxtapid) este un inhibitor al proteinei de transfer microzomal al trigliceridelor, ce reduce cantitatea de colesterol pe care ficatul și intestinul o adună și o secretă în circulație. Este indicat ca un adjuvant al medicației hipolipemiante și al dietei pentru reducerea LDL-colesterolului, colesterolului total, apolipoproteinei B și non-HDL-colesterolului, la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Lomitapida poate reduce LDL-colesterolul cu aproximativ 40% în cazul pacienților cu terapie hipolipemiantă la doză maximă tolerată și afereza LDL. Doza inițială este de 5 mg oral o dată pe zi și poate fi crescută la 10 mg pe zi după cel puțin 2 săptămâni, după cum este tolerată. Doza poate fi crescută ulterior la intervale de 4 săptămâni, la 20 mg, 40 mg și apoi la maximum 60 mg pe zi. Din cauza riscului de hepatotoxicitate, lomitapida este disponibilă numai prin programul REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*).

Inhibitori ai proprotein-convertazei subtilizină-kexină de tip 9 (PCSK9)

- PCSK9 contribuie la degradarea intracelulară a LDL la nivel hepatic, împiedică reutilizarea LDL la suprafața hepatocitului și reduce clearance-ul LDL din circulație; inhibarea PCSK9 determină o scădere substanțială a LDL-colesterolului. Aceste medicamente sunt indicate ca adjuvante la dietă și terapie hipolipemiantă la doză maximă tolerată pentru adulții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă sau BCVA, care necesită scăderea suplimentară a LDL-colesterolului. Scăderea tipică a LDL se încadrează între 40% și peste 60%. Cea mai frecventă reacție adversă raportată în studii clinice a fost durerea la locul injectării. Medicația se administrează subcutanat în coapsă, abdomen și antebraț, după cum urmează:
  - ✓ **Alirocumab** (Praluent) 75 mg sc. la fiecare 2 săptămâni; dacă răspunsul este inadecvat/insuficient, doza poate fi crescută la 150 mg sc. la fiecare 2 săptămâni
  - ✓ **Evolocumab** (Repatha) 140 mg sc. la fiecare 2 săptămâni sau 420 mg o dată pe lună.

RECOMANDĂRI DE TRATAMENT

- Tratamentul hiperlipoproteinemiei de tip I urmărește reducerea chilomicronilor proveniți din alimentație, cu scăderea ulterioară a trigliceridelor plasmatice. Consumul zilnic total de grăsimi nu trebuie să fie mai mare de 10 până la 25 g sau ~15% din totalul caloriilor. Ar trebui excluse cauzele secundare ale hipertrigliceridemiei dar, dacă sunt prezente, afecțiunile subiacente ar trebui tratate adecvat.
- Hipercolesterolemia primară (hipercolesterolemia familială, dislipidemia familială mixtă sau hiperlipoproteinemia tip IIa) este tratată cu **SAB**, **statine**, **niacină** sau **ezetimib**.
- Hiperlipoproteinemia mixtă (tip IIb) poate fi tratată cu **statine**, **niacină** sau **gemfibrozil** pentru a scădea LDL-C fără a crește valorile VLDL și ale trigliceridelor. Niacina este cel mai eficient medicament și poate fi asociată cu un SAB. Folosirea unui SAB în această afecțiune poate crește VLDL și trigliceridele, de aceea ar trebui evitată administrarea în monoterapie în tratamentul hiperliproproteinemiei mixte.
- Hiperlipoproteinemia de tip III poate fi tratată cu **fibrați** sau **niacină**. Cu toate că fibrații au fost propuși ca medicație de elecție, niacina este o alternativă rezonabilă din cauza lipsei datelor care să susțină avantajul fibraților în reducerea mortalității de cauză cardiovasculară și a potențialelor reacții adverse grave. Suplimentele cu ulei de pește pot reprezenta o alternativă terapeutică.
- Hiperlipoproteinemia de tip V necesită o limitare strictă a aportului de grăsimi alimentare. Dacă răspunsul terapeutic doar al dietei nu este suficient, se indică tratament cu **fibrați** sau **niacină**. **Trigliceridele cu lanț mediu**, care se absorb fără formare de chilomicroni, pot fi folosite ca suplimente alimentare pentru aport caloric, dacă este necesar, pentru ambele tipuri, I și V.

Asocieri terapeutice

- Asocierile terapeutice pot fi avute în vedere după încercări eșuate ale monoterapiei și în cazul pacienților confirmați a fi aderenți la tratamentul prescris. Înaintea inițierii unei terapii combinate, ar trebui dovedită lipsa răspunsului terapeutic prin două sau trei profiluri lipoproteice la intervale de 6 săptămâni.
- Se vor monitoriza atent contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase ale asocierii terapeutice și se vor avea în vedere costurile suplimentare ale produselor medicamentoase și ale monitorizării.

- În general, o **statină** plus un **SAB** sau **niacină** plus un **SAB** asigură cea mai mare scădere a colesterolului total și a LDL-colesterolului.
- Tratamentele care au scopul de a crește nivelurile HDL ar trebui să includă **gemfibrozil** sau **niacină**, ținând cont de faptul că asocierea dintre **statine** și oricare dintre aceste medicamente poate conduce la o incidență mai mare a hepatotoxicității sau a miozitei.
- Dislipidemia familială mixtă poate răspunde mai bine la tratamentul cu fibrat și statină decât la cel cu fibrat și SAB.

TRATAMENTUL HIPERTRIGLICERIDEMIEI

- Fenotipurile I, III, IV și V de lipoproteine sunt însoțite de hipertrigliceridemie; astfel, aceste afecțiuni lipoproteice primare ar trebui excluse înaintea implementării tratamentului.
- Istoricul familial pozitiv de BC este important pentru identificarea pacienților cu risc de ateroscleroză prematură. Dacă un pacient cu BC are trigliceridele crescute, afecțiunea asociată este probabil unul dintre factorii care contribuie la BC și ar trebui tratată.
- Trigliceridele plasmatice crescute ar trebui tratate prin atingerea greutății corporale optime, consumul unei diete sărace în grăsimi saturate și colesterol, exerciții fizice regulate, renunțarea la fumat și limitarea consumului de alcool (în cazul anumitor pacienți).
- În cazul pacienților cu trigliceridele la limita superioară, dar cu factori de risc precum BC dovedită, istoric familial de BC prematură, creștere concomitentă a LDL sau scădere concomitentă a HDL și forme genetice ale hipertrigliceridemiei asociate cu BC, ar trebui avută în vedere terapia medicamentoasă cu **niacină**. Tratamentele alternative includ **gemfibrozil** sau **fenofibrat**, **statine** și **ulei de pește**. Obiectivele terapiei constau în scăderea trigliceridelor și a particulelor de VLDL ce pot fi aterogene, creșterea HDL și reducerea LDL.
- Niveluri foarte crescute ale trigliceridelor se asociază cu pancreatită și cu alte consecințe nefavorabile. Controlul presupune limitarea grăsimilor alimentare (10–20% din calorii sub formă de grăsimi), scădere în greutate, limitarea consumului de alcool și tratamentul comorbidităților (de ex., diabet). Terapia medicamentoasă include **gemfibrozil** sau **fenofibrat**, **niacină** și statine cu eficacitate ridicată (**atorvastatină**, **pivastatină**, **rosuvastatină** sau **simvastatină**). Se consideră succes terapeutic atunci când nivelul trigliceridelor scade sub 500 mg/dl (5,65 mmol/l).

TRATAMENTUL HDL-COLESTEROLULUI SCĂZUT

- Un nivel scăzut al HDL-colesterolului este un puternic factor predictiv independent al BC. ATP III a reconsiderat nivelul scăzut al HDL-colesterolului ca fiind mai mic de 40 mg/dl (<1,03 mmol/l), dar nu a specificat nicio țintă pentru creșterea HDL. În cazul unui HDL-colesterol scăzut, obiectivul primordial rămâne LDL, dar accentul tratamentului se mută pe scăderea în greutate, intensificarea activității fizice, renunțarea la fumat și administrarea de fibrați și niacină, dacă terapia medicamentoasă este necesară.

TRATAMENTUL DISLIPIDEMIEI ASOCIATE DIABETULUI

- Dislipidemia asociată diabetului este caracterizată prin hipertrigliceridemie, HDL scăzut și valori foarte puțin crescute ale LDL. În diabet, LDL mici și dense (forma B) sunt mult mai aterogene decât formele mari, mai puțin dense, ale LDL (forma A).
- ATP III consideră diabetul drept risc echivalent de BC și ținta principală este de a scădea LDL la mai puțin de 100 mg/dl (<2,59 mmol/l). Când LDL este mai mare de 130 mg/dl (>3,36 mmol/l), majoritatea pacienților necesită în același timp modificări terapeutice ale stilului de viață și terapie medicamentoasă. Când LDL este cuprins între 100 și 129 mg/dl (2,59 și 3,34 mmol/l), opțiunile sunt intensificarea controlului glicemiei, adăugarea medicației pentru dislipidemia aterogenă (**fibrați** și **niacină**) și intensificarea terapiei de scădere a LDL. **Statinele** sunt considerate a fi medicația de elecție pentru că ținta principală este LDL.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Evaluarea pe termen scurt a tratamentului dislipidemiei se bazează pe răspunsul la dietă și la tratamentul medicamentos, măsurate prin valorile colesterolului total, ale LDL-C, HDL-C și ale trigliceridelor.
- Mulți pacienți cu tratament pentru dislipidemie primară nu prezintă simptome ale unei afecțiuni lipidice genetice (de ex., xantoame) și monitorizarea se poate face doar pe baza testelor de laborator.
- În cazul pacienților tratați pentru profilaxie secundară, simptomele unei afecțiuni cardiovasculare aterosclerotice, cum ar fi angina sau claudicația intermitentă, se pot ameliora în luni sau ani. Xantoamele sau alte manifestări externe ale dislipidemiei ar trebui să regreseze sub tratament.
- Se vor face determinări ale lipidelor à jeun pentru a minimiza interferențele din partea chilomicronilor. Monitorizarea este necesară o dată la fiecare câteva luni pe durata ajustării dozelor. Odată ce pacientul este stabil, este suficientă monitorizarea la intervale de 6 luni până la un an.
- Pacienții în terapie cu SAB ar trebui să aibă setul de analize à jeun verificat la fiecare 4 până la 8 săptămâni, până la stabilirea dozei de întreținere; se vor verifica trigliceridele după stabilirea acesteia, pentru a se asigura că nu au crescut.
- Înaintea inițierii terapiei cu niacină este necesară evaluarea funcției hepatice (alanin-aminotransferaza), a nivelurilor acidului uric și a glicemiei. Repetarea testelor este recomandată pentru doze cuprinse între 1 000 și 1 500 mg/zi. Simptomele de miopatie sau de diabet ar trebui investigate și s-ar putea să necesite determinări ale creatin-kinazei sau ale glicemiei. Pacienții cu diabet necesită monitorizări mai frecvente.
- Pentru pacienții care urmează tratament cu statine sunt necesare analize à jeun la 4–8 săptămâni de la prima doză sau de la schimbarea posologiei. Se evaluează funcția hepatică înainte de inițierea terapiei și apoi, periodic. Unii experți consideră că monitorizarea hepatotoxicității și a miopatiei ar trebui inițiată la apariția simptomelor.
- În cazul pacienților cu factori de risc multipli și BC confirmată, se va evalua progresul în controlul altor factori de risc, astfel: controlul TA, renunțarea la fumat, exercițiile fizice, menținerea greutății și controlul glicemiei (dacă pacientul este diabetic).
- Evaluarea dietoterapiei cu ajutorul jurnalelor și a chestionarelor retrospective permite colectarea într-un mod organizat a informațiilor despre alimentație și poate îmbunătăți aderența pacientului la recomandările referitoare la dietă.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 11, „Dyslipidemia", autor Robert L. Talbert, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Insuficiența cardiacă

CAPITOLUL 9

- *Insuficiența cardiacă* (IC) este un sindrom clinic progresiv cauzat de incapacitatea inimii de a pompa suficient sânge pentru a suplini nevoile metabolice ale organismului. IC poate fi rezultatul oricărei tulburări care afectează capacitatea inimii de a se contracta (disfuncție sistolică) și/sau de a se relaxa (disfuncție diastolică). IC cu funcție sistolică redusă (de ex., fracție de ejecție a ventriculului stâng redusă [FEVS]) este cunoscută ca IC cu fracție de ejecție redusă (ICFEr). Funcția sistolică păstrată a VS (de ex., FEVS normală) însoțită de o presupusă disfuncție diastolică poartă denumirea de IC cu fracție de ejecție păstrată (ICFEp).

FIZIOPATOLOGIE

- Cauzele disfuncției sistolice (contractilitate scăzută) sunt scăderea masei musculare (de ex., infarctul miocardic [IM]), cardiomiopatiile dilatative și hipertrofia ventriculară. Hipertrofia ventriculară poate fi cauzată de suprasolicitarea de presiune (de ex., hipertensiune sistemică sau pulmonară și stenoza valvei aortice sau pulmonare) sau de suprasolicitarea de volum (de ex., regurgitare valvulară, șunturi sau stări cu debit crescut).
- Cauzele disfuncției diastolice (restricție în umplerea ventriculară) sunt creșterea rigidității ventriculare, hipertrofia ventriculară, bolile infiltrative miocardice, ischemia miocardică și IM, stenoza valvei mitrale sau tricuspide și boala pericardică (de ex., pericardita și tamponada cardiacă).
- Principalele cauze ale IC sunt boala arterială coronariană și hipertensiunea arterială.
- Indiferent de evenimentul cauzator, scăderea debitului cardiac determină activarea mecanismelor de compensare pentru menținerea circulației: (1) tahicardie și creșterea contractilității prin activarea sistemului nervos simpatic; (2) mecanism Frank-Starling, prin care creșterea presarcinii (prin retenție de sodiu și apă) determină creșterea volumului-bătaie; (3) vasoconstricție; și (4) hipertrofie și remodelare ventriculară. Cu toate că aceste mecanisme compensatorii susțin inițial funcția cardiacă, ele sunt responsabile de simptomele asociate IC și contribuie la progresia bolii.
- În *modelul neurohormonal* al IC, un anume eveniment declanșator (de ex., IM acut) determină scăderea debitului cardiac; atunci, fondul preexistent de IC devine o patologie sistemică a cărei progresie este mediată predominant de neurohormoni și factori autocrini/paracrini, care conduc la afectarea miocitelor, stres oxidativ, inflamație și remodelarea matricei extracelulare. Aceste substanțe sunt angiotensina II, noradrenalina, aldosteronul, peptidele natriuretice și arginin-vasopresina.
- Factori precipitanți frecvenți care pot cauza decompensarea IC la un pacient compensat anterior sunt ischemia miocardică și IM, fibrilația atrială, infecțiile pulmonare, non-aderența la dietă sau terapie medicamentoasă și utilizarea de medicamente neadecvate. Medicamentele pot precipita sau exacerba IC prin efect inotrop negativ, cardiotoxicitate directă sau retenție crescută de sare și apă.

TABLOU CLINIC

- Prezentarea clinică a pacientului poate varia de la status asimptomatic până la șoc cardiogen.
- Simptomele inițiale sunt dispneea (în special la efort) și oboseala, care determină scăderea toleranței la efort. Alte simptome respiratorii includ ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, tahipnee și tuse.
- Supraîncărcarea lichidiană poate duce la congestie pulmonară și edeme periferice.
- Simptomele nespecifice pot include oboseală, nicturie, hemoptizie, durere abdominală, anorexie, greață, balonare, ascită, scăderea apetitului sau dobândirea precoce a sațietății, modificări ale statusului mental și creștere în greutate.
- Examenul clinic poate identifica raluri pulmonare crepitante, zgomot de galop S_3, extremități reci, respirație Cheyne-Stokes, tahicardie, presiune puls scăzută, cardiomegalie, simptome de edem pulmonar (senzație intensă de tăierea respirației și anxietate, însoțită uneori de tuse și spută rozată), edem periferic, distensia venelor jugulare, reflux hepatojugular și hepatomegalie.

DIAGNOSTIC

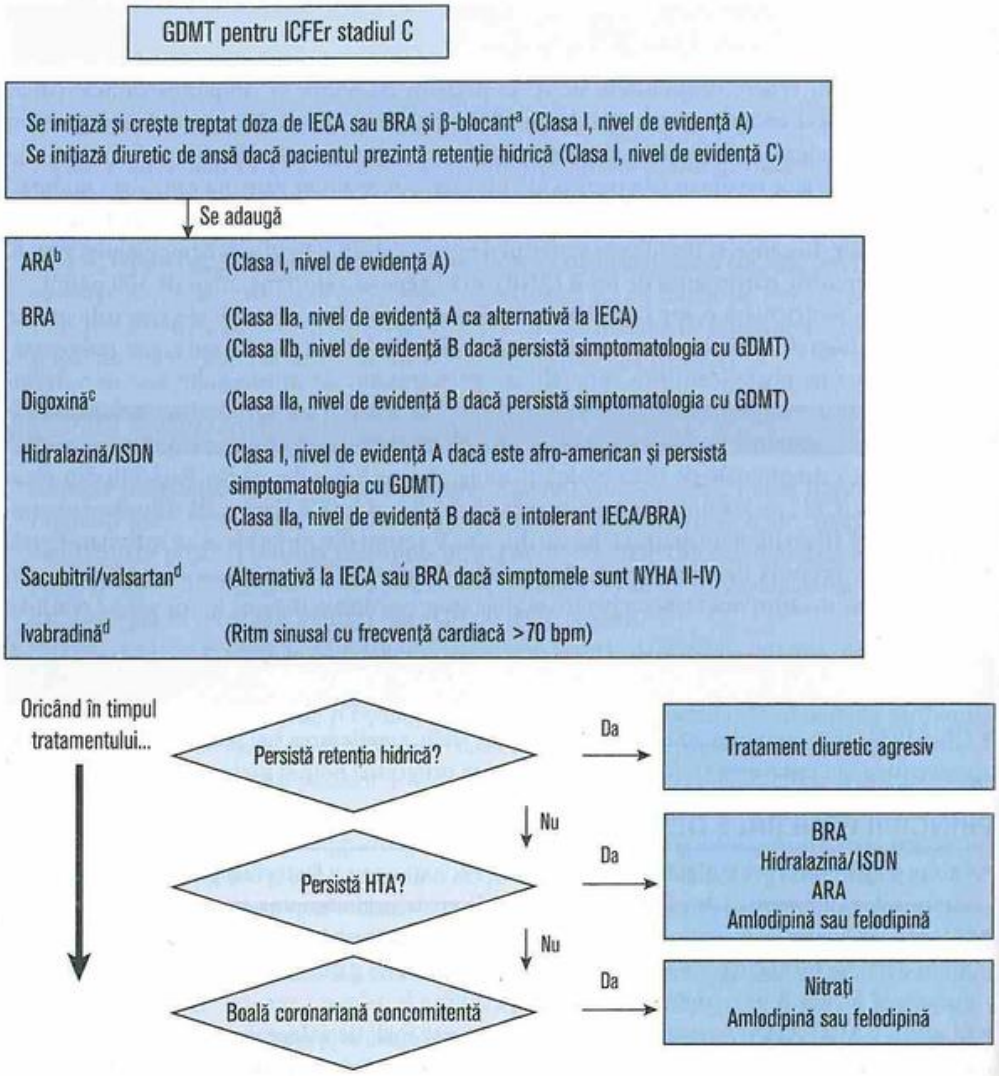
- Trebuie avut în vedere diagnosticul de IC la pacienți cu semne și simptome caracteristice. Istoricul medical complet și examenul clinic în corelație cu teste adecvate de laborator sunt esențiale în evaluarea pacienților suspectați de IC.
- Testele de laborator recomandate pentru identificarea anomaliilor care pot cauza sau înrăutăți IC includ hemoleucograma completă; electroliții serici (inclusiv calciu și magneziu); teste funcționale renale, hepatice și tiroidiene; sumarul de urină; profilul lipidic și hemoglobina glicată HbA1C. Peptidele natriuretice de tip B (PNB) au în general valori mai mari de 100 pg/ml.
- Hipertrofia ventriculară poate fi evidențiată prin radiografie toracică sau electrocardiogramă (ECG). Radiografia toracică poate evidenția și revărsat lichidian pleural sau edem pulmonar.
- Ecocardiograma poate identifica anomalii ale pericardului, ale miocardului sau ale valvelor cordului și poate cuantifica FEVS pentru a stabili prezența disfuncției sistolice sau diastolice.
- Sistemul de Clasificare funcțională al *New York Heart Association* are, în primul rând, scopul de a clasifica simptomele pe baza evaluării subiective realizate de medic. Pacienții din clasa funcțională (CF) I nu prezintă limitarea activității fizice, cei din CF II prezintă o limitare ușoară, pacienții CF III au limitare marcată, iar cei din CF IV resimt disconfort la orice activitate fizică.
- Clasificarea propusă de *American College of Cardiology* (ACC)/*American Heart Association* (AHA) oferă un cadru mai elaborat pentru evaluarea, prevenirea și tratarea IC (prezentat mai jos).

TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE

- Obiectivele tratamentului: îmbunătățirea calității vieții, ameliorarea sau reducerea simptomelor, prevenirea sau reducerea spitalizărilor, întârzierea progresiei bolii și prelungirea supraviețuirii.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

- Prima etapă este reprezentată de determinarea etiologiei sau a factorilor precipitanți. Tratarea afecțiunilor subiacente (de ex., hipertiroidismul) poate preîntâmpina tratarea IC.
- Intervențiile nefarmacologice includ reabilitarea cardiacă, restricția aportului de lichide (maximum 2 l/zi incluzând toate sursele) și a celui de sare (<2–3 g de sodiu/zi). Medicamentele care agravează IC vor fi întrerupte, dacă situația permite.
- **Stadiul A ACC/AHA**: Acesta include pacienți cu risc înalt de a dezvolta insuficiență cardiacă. Accentul este pus pe identificarea și modificarea factorilor de risc, pentru a preveni dezvoltarea bolii structurale cardiace și a IC consecutive. Strategiile includ renunțarea la fumat și menținerea sub control a hipertensiunii arteriale, a diabetului zaharat și a dislipidemiei. Cu toate că tratamentul trebuie individualizat, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanții receptorilor angiotensinei (BRA) sunt recomandați în prevenirea IC în cazul pacienților cu multipli factori de risc vascular.
- **Stadiul B ACC/AHA**: În cazul acestor pacienți cu boală structurală cardiacă, dar fără semne și simptome de IC, tratamentul vizează minimizarea afectării suplimentare și prevenirea sau întârzierea procesului de remodelare. Suplimentar măsurilor terapeutice precizate pentru stadiul A, pacienților cu FEVS redusă ar fi indicat să li se administreze un IECA (sau BRA) și un β-blocant pentru a preveni dezvoltarea IC, indiferent dacă au avut sau nu IM. Pacienților cu IM anterior și FEVS redusă ar fi indicat să li se administreze un IECA sau BRA, un β-blocant cu indicații dovedite clinic și o statină.
- **Stadiul C ACC/AHA**: Acești pacienți prezintă boală structurală cardiacă și simptome curente sau anterioare de IC, fiind incluse aici atât ICFEr, cât și ICFEp. În plus față de tratamentul stadiilor A și B, se recomandă ca pacienții cu ICFEr să urmeze tratamentul medicamentos recomandat de ghiduri (*guideline-directed medical therapy* – GDMT), care include un IECA sau BRA și un β-blocant cu eficacitate dovedită clinic (**Fig. 9–1**). Diureticele de ansă, antagoniștii aldosteronului și hidralazina – isosorbid dinitrat (ISDN) sunt, de asemenea, utilizate frecvent. Digoxina, ivabradina și sacubitril/valsartan pot fi luate în considerare la anumiți pacienți. Alte măsuri generale includ restricția moderată de sodiu, măsurarea zilnică a greutății corporale, imunizarea împotriva virusului influenza și a pneumococului, activitate fizică scăzută ca intensitate și evitarea medicamentelor care pot exacerba IC.



[a]Dacă nu primește deja acest tratament pentru IM anterior, disfuncția VS sau altă indicație.
[b]Dacă simptomele sunt NYHA II-IV, clearance-ul estimat al creatininei >30 ml/min și K^+ <5,0 mEq/l.
[c]Indicație pentru reducerea spitalizărilor.
[d]Nu sunt incluse în ghidurile actuale.
(IECA, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; ARA, antagoniștii receptorilor aldosteronului; BRA, blocanți ai receptorilor angiotensinei; bpm, bătăi pe minut; GDMT, tratamentul medicamentos recomandat de ghiduri [*guideline-directed medical therapy*]; HTA, hipertensiune arterială; ISDN, isosorbid dinitrat; VS, ventricul stâng; IM, infarct miocardic.)

FIGURA 9–1. Algoritm de tratament bazat pe recomandările ghidurilor pentru pacienții cu insuficiență cardiacă stadiul C ACC/AHA și fracție de ejecție redusă.
(Adaptat după *Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62:e147–239.*)

- **Stadiul D ICFEr ACC/AHA:** Acesta include pacienți cu simptome persistente de IC, în ciuda utilizării terapiei medicamentoase cu doze maxime tolerate. Pacienții ar trebui luați în considerare pentru intervenții specializate, incluzând asistarea mecanică circulatorie, tratament inotrop pozitiv parenteral continuu, transplant cardiac sau îngrijiri paliative specializate (când niciun tratament adițional nu este potrivit). Restricția sodiului și a aportului de lichide poate fi benefică. Pot fi necesare doze crescute de diuretice, asocieri medicamentoase între diureticele de ansă și cele tiazidice sau eliminarea mecanică a fluidelor prin ultrafiltrare. Dat fiind faptul ca pacienții pot tolera mai greu IECA și β-blocantele, este esențială utilizarea inițială a dozelor mici, creșterea lor treptată și monitorizare strictă.

- **Gestionarea ICFEp:** Tratamentul include controlarea frecvenței cardiace (FC) și a tensiunii arteriale (TA), ameliorarea cauzelor de ischemie miocardică, reducerea volemiei, restaurarea și menținerea ritmului sinusal la pacienți cu fibrilație atrială. Se utilizează, în general, aceleași medicamente ca în tratamentul ICFEr (de ex., β-blocante și diuretice), însă raționamentul terapeutic și dozele pot fi diferite. Blocantele canalelor de calciu (de ex., diltiazem, amlodipină și verapamil) pot fi folositoare în cazul ICFEp, însă cu utilitate terapeutică limitată în cazul ICFEr.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

Tratamentul medicamentos standard în ICFEr stadiu C (Fig. 9–1)

DIURETICE

- Mecanismele de compensare în IC stimulează retenția excesivă de sodiu și apă, ducând adesea la congestie sistemică și pulmonară. Drept urmare, tratamentul diuretic (alături de restricția de sodiu) se recomandă tuturor pacienților la care se evidențiază clinic retenție hidrică. Pe de altă parte, diureticele nu sunt necesare pacienților fără retenție hidrică, deoarece nu încetinesc progresia bolii și nici nu prelungesc supraviețuirea. Pentru pacienții cu ICFEp, tratamentul cu diuretice trebuie inițiat cu doze mici pentru a se evita hipotensiunea arterială și senzația de oboseală.
- Diureticele tiazidice (de ex., **hidroclorotiazida**) au potență diuretică relativ scăzută și sunt utilizate rareori în monoterapie în IC. Tiazidele sau diureticul tiazid-like, **metolazona,** pot fi utilizate în asociere cu un diuretic de ansă pentru a determina o diureză foarte eficientă. Tiazidele pot fi preferate comparativ cu diureticele de ansă la pacienții cu retenție hidrică moderată și TA crescută, datorită efectului lor antihipertensiv mai persistent.
- Diureticele de ansă (**furosemidă, bumetanidă** și **torsemidă**) sunt de obicei necesare pentru a restaura și menține starea de euvolemie în IC. Pe lângă faptul că acționează la nivelul porțiunii ascendente a ansei lui Henle, acestea determină creșterea fluxului sanguin renal mediată de prostaglandine, care contribuie la efectul natriuretic. Spre deosebire de cele tiazidice, diureticele de ansă își mențin eficacitatea și în cazul funcției renale alterate, necesitând însă doze crescute. A se vedea **Tabelul 9–1** pentru doza inițială și intervalul dozelor uzuale.

INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI

- IECA scad nivelul de angiotensină II și aldosteron, atenuând multe dintre efectele nocive ale acestora, inclusiv remodelarea ventriculară, fibrozarea miocardică, apoptoza miocitelor, hipertrofia cardiacă, eliberarea de noradrenalină, vasoconstricția sau retenția de sodiu și apă.
- Studiile clinice au dovedit că IECA ameliorează simptomatologia, clasa funcțională NYHA, statusul clinic, reduc progresia IC, incidența spitalizărilor și îmbunătățesc calitatea vieții. Comparativ cu placebo, IECA cresc supraviețuirea cu 20%, până la 30%. Acestea ar trebui administrate tuturor pacienților cu ICFEr, cu excepția celor care prezintă contraindicații. IECA sunt indicate pacienților post-IM, care nu au simptome de IC sau FEVS redusă (stadiu B) pentru a preveni dezvoltarea IC și a reduce mortalitatea.
- Tratamentul se inițiază cu doze mici, care se cresc progresiv până la doza maximă tolerată, reducând astfel riscul de hipotensiune sau insuficiență renală (**Tabelul 9–1**). Funcția renală și potasemia ar trebui evaluate la debutul terapiei, după 1–2 săptămâni de la inițierea acesteia și monitorizate periodic ulterior. Inițierea tratamentului cu β-blocante nu trebuie amânată până la atingerea dozei optime de IECA, deoarece dozele mici sau medii de IECA au eficacitate egală cu cele mari în îmbunătățirea simptomatologiei și a supraviețuirii.

BLOCANȚI AI RECEPTORILOR ANGIOTENSINEI

- BRA blochează subtipul AT_1 al receptorilor angiotensinei II, prevenind efectele nocive ale acesteia, indiferent de originea ei. Deoarece nu afectează enzima de conversie a angiotensinei, BRA nu interferează cu metabolismul bradikininei, incriminată pentru efecte de tip tuse sau angioedem ale IECA.
- Cu toate că IECA reprezintă prima linie de tratament pentru pacienții cu ICFEr stadiul C, ghidurile terapeutice recomandă utilizarea BRA în cazul pacienților care nu tolerează IECA (frecvent din cauza tusei). Asocierea de IECA, BRA și antagoniști ai aldosteronului nu este indicată, deoarece prezintă risc crescut de afectare renală și hiperpotasemie. Ghidurile actuale

TABEL 9-1 Tabel cu posologia medicamentelor

Medicament	Denumire comercială	Doză inițială	Doze uzuale	Doze la populații speciale
Diuretice de ansă				
Furosemidă	Lasix	20–40 mg o dată sau de două ori/zi	20–160 mg o dată sau de două ori/zi	ClCr 20–50 ml/min: 160 mg o dată sau de două ori/zi ClCr<20 ml/min: 400 mg/zi
Bumetanidă	Bumex	0,5–1,0 mg o dată sau de două ori/zi	1–2 mg o dată sau de două ori/zi	ClCr 20–50 ml/min: 2 mg o dată sau de două ori/zi ClCr<20 ml/min: 8–10 mg/zi
Torsemidă	Demadex	10–20 mg o dată/zi	10–80 mg o dată/zi	ClCr 20–50 ml/min: 40 mg o dată/zi ClCr<20 ml/min: 200 mg/zi
IECA				
Captopril	Capoten	6,25 mg de trei ori/zi	50 mg de trei ori/zi[a]	
Enalapril	Vasotec	2,5 mg de două ori/zi	10–20 mg de două ori/zi[a]	
Lisinopril	Zestril, Prinivil	2,5–5 mg o dată/zi	20–40 mg o dată/zi[a]	
Quinapril	Accupril	5 mg de două ori/zi	20–40 mg de două ori/zi	
Ramipril	Altace	1,25–2,5 mg	5 mg de două ori/zi[a]	
Fosinopril	Monopril	5–10 mg o dată/zi	40 mg o dată/zi	
Trandolapril	Mavik	0,5–1 mg o dată/zi	4 mg o dată/zi[a]	
Perindopril	Aceon	2 mg o dată/zi	8–16 mg o dată/zi	
Blocanți ai receptorilor angiotensinei				
Candesartan	Atacand	4 mg o dată/zi	32 mg o dată/zi[a]	
Valsartan	Diovan	20–40 mg de două ori/zi	160 mg de două ori/zi[a]	
Losartan	Cozaar	25–50 mg o dată/zi	150 mg o dată/zi[a]	
β-Blocante				
Bisoprolol	Zebeta	1,25 mg o dată/zi	10 mg o dată/zi[a]	
Carvedilol	Coreg	3,125 mg de două ori/zi	25 mg de două ori/zi[a]	Doza țintă pentru pacienții care cântăresc >85 kg este de 50 mg de două ori/zi
Carvedilol fosfat	Coreg CR	10 mg o dată/zi	80 mg o dată/zi	

(continuare)

TABEL 9–1 Tabel cu posologia medicamentelor *(continuare)*

Medicament	Denumire comercială	Doză inițială	Doze uzuale	Doze la populații speciale
Metoprolol succinat CR/XL	Toprol-XL	12,5–25 mg o dată/zi	200 mg o dată/zi[a]	
Antagoniști ai aldosteronului				
Spironolactonă	Aldactone	RFGe ≥50 ml/min/1,73m^2: 12,5–25 mg o dată/zi	25–50 mg o dată/zi[a]	RFGe 30–49 ml/min/1,73m^2: 12,5 mg o dată/zi sau la fiecare două zile
Eplerenonă	Inspra	RFGe ≥50 ml/min/1,73m^2: 25 mg o dată/zi	50 mg o dată/zi[a]	RFGe 30–49 ml/min/1,73m^2: 25 mg la fiecare două zile
Altele				
Hidralazină-Isosorbid dinitrat	Bidil	Hidralazină 37,5 mg de trei ori/zi Isosorbid dinitrat 20 mg de trei ori/zi	Hidralazină 75 mg de trei ori/zi[a] Isosorbid dinitrat 40 mg de trei ori/zi[a]	
Digoxină	Lanoxin	0,125–0,25 mg o dată/zi	0,125–0,25 mg o dată/zi	Reduceți doza la vârstnici, pacienți cu greutate corporală scăzută și pacienți cu funcție renală afectată
Ivabradină	Corlanor	5 mg de două ori/zi	5–7,5 mg de două ori/zi	Evitați dacă frecvența cardiacă de repaus este <60 bpm înainte de tratament
Sacubitril/valsartan	Entresto	49/51 mg sacubitril/valsartan de două ori/zi	97/103 mg sacubitril/valsartan de două ori/zi[a]	Pentru pacienții care utilizează doze mici sau nu utilizează IECA sau BRA sau dacă RFGe <30 ml/min/1,73m^2, doza inițială este de 24/26 mg sacubitril/valsartan de două ori/zi

[a]Regimuri medicamentoase care au dovedit scăderea mortalității în studii clinice de mari dimensiuni.
(IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; BRA, blocant al receptorilor angiotensinei; ClCr, clearance-ul creatininei; RFGe, rata de filtrare glomerulară estimată; ICFEr, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă.)
(Date din *Brater DC. Pharmacology of diuretics. Am J Med Sci 2000;319:38–50; Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62:e147–e239.)*

recomandă ca adăugarea unui BRA să fie luată în considerare la pacienții cu ICFEr care rămân simptomatici, deși utilizează un IECA și un β-blocant, doar dacă antagoniștii aldosteronului nu pot fi utilizați. Cu toate că numeroși BRA sunt disponibili, recomandați sunt candesartan, losartan și valsartan deoarece eficacitatea lor a fost demonstrată în studii clinice. Asemănător administrării de IECA, dozele inițiale trebuie să fie mici, titrate progresiv până la doza țintă obținută în studiile clinice (a se vedea **Tabelul 9–1**).

- Se monitorizează TA, funcția renală și potasemia la 1–2 săptămâni după debutul terapiei sau la modificarea dozei și se utilizează acești parametri pentru a ghida modificările ulterioare de doză. Nu este necesară atingerea dozei terapeutice țintă pentru BRA înaintea adăugării unui β-blocant.
- Se recomandă precauție la administrarea de BRA pacienților care au prezentat angioedem la IECA, deoarece a fost raportată reactivitatea încrucișată. BRA nu reprezintă o alternativă pentru pacienții cu hipotensiune arterială, hiperpotasemie sau insuficiență renală cauzată de IECA, deoarece prezintă risc similar de a determina aceste reacții adverse.

β-BLOCANTE

- Studiile clinice dovedesc incontestabil faptul că anumite β-blocante încetinesc progresia bolii, reduc spitalizările și mortalitatea în cazul pacienților cu IC sistolică.
- Ghidurile ACC/AHA recomandă utilizarea β-blocantelor pentru toți pacienții stabili, cu IC și FEVS redusă în absența contraindicațiilor sau a unui istoric de intoleranță la β-blocante. Pacienții ar trebui să primească un β-blocant chiar dacă simptomele sunt moderate sau bine controlate de tratamentul cu IECA și diuretice. Nu este esențială optimizarea dozei de IECA înaintea introducerii unui β-blocant, deoarece adiția β-blocantului la tratament aduce un beneficiu mai mare comparativ cu creșterea dozei de IECA.
- β-Blocantele sunt recomandate și pacienților asimptomatici cu FEVS redusă (stadiul B) pentru a scădea riscul de progresie la IC.
- Se recomandă inițierea β-blocantelor în cazul pacienților stabili, fără retenție hidrică sau cu încărcare minimă. Ca urmare a efectului inotrop negativ, se începe cu doze foarte scăzute de β-blocant, care se cresc treptat lent, pentru evitarea agravării simptomatologiei sau decompensării acute. Dacă este posibil, se cresc progresiv dozele până la doza țintă pentru a obține beneficii maximale în privința supraviețuirii.
- Carvedilol, metoprolol succinat (CR/XL) și bisoprolol sunt singurele β-blocante care au dovedit reducerea mortalității în IC, în studii clinice ample. Deoarece bisoprolul nu este disponibil în doza inițială recomandată de 1,25 mg, alegerea este, de obicei, limitată la carvedilol sau metoprolol succinat. Dozele inițiale și cele țintă sunt cele care au fost asociate cu reducerea mortalității în studii clinice placebo-controlate (a se vedea **Tabelul 9–1**).
- Dozele ar trebui dublate la interval de minimum 2 săptămâni, dacă sunt tolerate, până la atingerea dozei țintă sau a celei maxime tolerate. Pacienții trebuie informați că această creștere progresivă a dozelor este un proces de lungă durată, gradual, iar atingerea dozei țintă este necesară pentru maximizarea beneficiilor. Totodată, răspunsul la tratament poate apărea cu întârziere și simptomatologia IC se poate înrăutăți pe parcursul perioadei de inițiere.

ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ALDOSTERONULUI

- **Spironolactona** și **eplerenona** blochează receptorii mineralcorticoizi, ținta de acțiune a aldosteronului. La nivel renal, antagoniștii aldosteronului inhibă reabsorbția sodiului și excreția potasiului. Deoarece efectul lor diuretic este minim, se sugerează că beneficiile terapeutice sunt rezultatul altor acțiuni. La nivelul inimii, antagoniștii aldosteronului inhibă matricea extracelulară și depozitarea colagenului, atenuând astfel fibrozarea cardiacă și remodelarea ventriculară. Antagoniștii aldosteronului atenuează de asemenea statusul sistemic proinflamator, aterogeneza și stresul oxidativ cauzat de aldosteron.
- Pe baza studiilor clinice, care demonstrează reducerea mortalității, dozele mici de antagoniști ai aldosteronului pot fi potrivite pentru: (1) pacienții cu ICFEr ușoară sau moderat-severă (NYHA II-IV) care primesc tratament standard și (2) pacienții care au disfuncție de VS, alături de IC acută sau diabet imediat după IM.
- Antagoniștii aldosteronului trebuie administrați prudent, cu monitorizarea atentă a funcției renale și a potasemiei. Aceștia ar trebui evitați în cazul pacienților cu afectare renală, agravare recentă a funcției renale, potasemie mai mare de 5 mEq/l sau cu istoric de hiperpotasemie severă. Spironolactona interacționează de asemenea cu receptorii androgenici și progesteronici, cauzând la anumiți pacienți ginecomastie, impotență sau dereglarea ciclului menstrual.
- Se recomandă ca dozele inițiale să fie mici, iar pentru a scădea riscul de hiperpotasemie, dozele trebuie limitate la valorile care au dovedit beneficii clinice (a se vedea **Tabelul 9–1**).

Medicamente pentru anumite grupe de pacienți cu ICFEr

NITRAȚII ȘI HIDRALAZINA

- Nitrații (de ex., **ISDN**) și **hidralazina** au acțiuni hemodinamice complementare. Nitrații au în primul rând efect venodilatator, reducând presarcina. Hidralazina este un dilatator arterial direct, care reduce rezistența vasculară sistemică (RVS), crește valoarea volumului-bătaie și debitul cardiac. Mecanismul efectelor benefice ale hidralazinei/ISDN rămâne incert, însă se presupune că are legătură cu normalizarea stresului oxidativ și reducerea semnalizării pe calea oxidului nitric, aceasta favorizând progresia IC.
- Ghidurile recomandă adăugarea de hidralazină/ISDN la afro-americanii cu ICFEr și simptome de clasă II-IV NYHA, tratați cu IECA și β-blocante. Combinația poate fi folositoare pacienților care nu pot tolera IECA sau BRA, ca urmare a insuficienței renale, hiperpotasemiei sau a unei posibile hipotensiuni arteriale.
- Obstacolele unui tratament eficace cu această asociere medicamentoasă includ necesitatea unor administrări frecvente (de ex., de trei ori pe zi pentru asocierea în doze fixe combinate), frecvența crescută a reacțiilor adverse (de ex., cefalee, amețeală și disconfort GI) și costul ridicat al produsului conținând asocierea în doze fixe.

BRA/INHIBITOR AL NEPRILIZINEI (RAIN)

- Combinația valsartan/sacubitril conține un blocant al receptorilor angiotensinei și un inhibitor al neprilizinei, fiind aprobată pentru tratarea ICFEr. Produsul medicamentos este un complex cristalin ce conține ambele substanțe. Neprilizina este una dintre enzimele care degradează peptidele natriuretice endogene. Aceste peptide sunt benefice deoarece produc vasodilatație, cresc filtrarea glomerulară, natriureza și diureza. Sacubitril este un inhibitor al neprilizinei de tip prodrug, care este scindat la forma sa activă, iar aceasta, prin inhibarea neprilizinei, promovează vasodilatație în mod diferit de BRA. Combinația cu valsartan anulează nivelurile crescute de AT_2, care ar rezulta în urma utilizării doar a neprilizinei.
- Combinația este indicată în reducerea riscului de deces de cauză cardiovasculară și a spitalizărilor pentru IC la pacienți cu clasa II-IV NYHA și FEVS redusă. După creșterea treptată a dozei până la doza țintă de 200 mg (97 mg sacubitril/103 mg valsartan) administrată de două ori pe zi, combinația reduce cu 20% atât riscul de deces de cauză cardiovasculară, cât și spitalizările ca urmare a IC, comparativ cu administrarea de 10 mg enalapril de două ori pe zi pacienților cu IC simptomatică și FEVS redusă. Ghidurile ulterioare vor include probabil și această combinație.

IVABRADINĂ

- Ivabradina blochează curentul I_f al nodului sino-atrial responsabil de controlarea frecvenței cardiace, încetinind astfel depolarizarea spontană a nodului sinusal, ducând la o scădere a frecvenței cardiace proporțională cu doza administrată.
- Este indicată pentru reducerea riscului de spitalizare ca urmare a agravării IC la pacienții cu FEVS ≤35%, care sunt în ritm sinusal și au frecvența cardiacă de repaus ≥70 bpm, care fie primesc doza maximă tolerată de β-blocant, fie prezintă contraindicații pentru utilizarea unui β-blocant. Cele mai frecvente reacții adverse sunt bradicardia, fibrilația atrială și tulburările de vedere.

DIGOXINĂ

- Cu toate că digoxina are efect inotrop pozitiv, beneficiile în IC sunt legate de efectele sale neurohormonale. Digoxina îmbunătățește funcția cardiacă, calitatea vieții, toleranța la efort și simptomatologia IC pentru pacienții cu ICFEr, însă nu îmbunătățește supraviețuirea.
- Datele existente nu recomandă digoxina ca agent de primă linie în tratamentul IC, însă în conformitate cu ghidurile terapeutice actuale poate fi luată în considerare alături de IECA, β-blocante și diuretice în tratamentul pacienților simptomatici cu ICFEr, pentru îmbunătățirea simptomatologiei și reducerea spitalizărilor. Digoxina poate fi o variantă în controlarea ratei de răspuns ventricular în cazul pacienților cu ICFEr și aritmii supraventriculare, cu toate că β-blocantele sunt mai eficiente în controlarea frecvenței cardiace, în special pe durata efortului.
- Daca nu apar reacții adverse importante sau toxicitate, tratamentul cu digoxină se continuă pentru majoritatea pacienților. Întreruperea se ia în considerare în cazul pacienților asimptomatici,

care prezintă îmbunătățire semnificativă a funcției sistolice și urmează un tratament optim cu IECA și β-blocant.

- Concentrația serică țintă a digoxinei este între 0,5 și 0,9 ng/ml (0,6–1,2 nmol/l) pentru majoritatea pacienților. Cei mai mulți pacienți cu funcție renală normală ating acest nivel cu doza de 0,125 mg/zi. Pacienții cu funcție renală scăzută, vârstnicii sau cei care primesc medicamente ce interacționează (de ex., amiodarona) necesită administrarea a 0,125 mg la fiecare două zile.

TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE ACUTE DECOMPENSATE

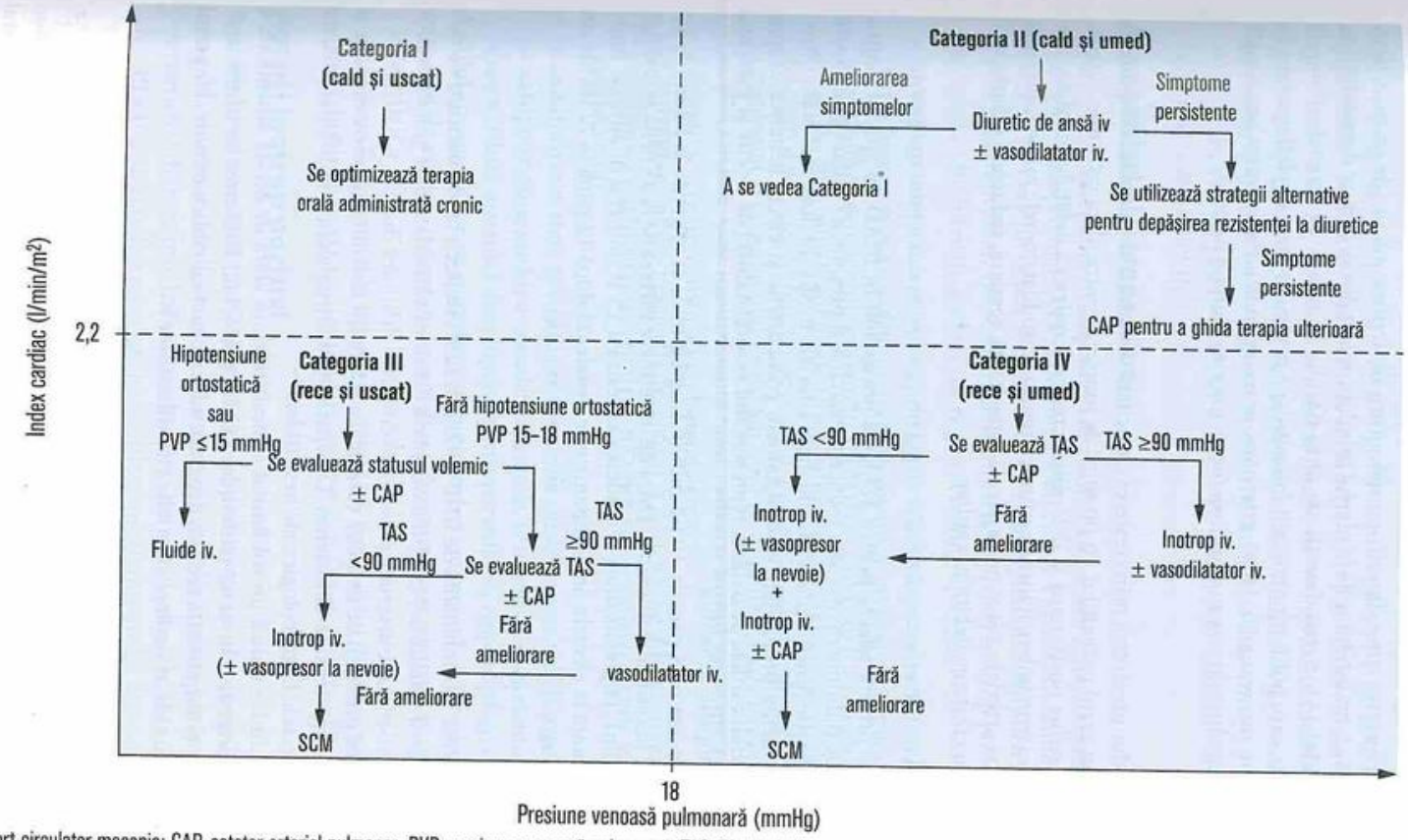
PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

- *Insuficiența cardiacă acută decompensată* (ICAD) se caracterizează prin apariția sau agravarea semnelor și simptomelor (adesea ca urmare a supraîncărcării volemice și/sau scăderii debitului cardiac), care necesită intervenție medicală specializată, prin prezentare la unitățile de primiri urgențe sau spitalizare.
- Obiectivele tratamentului: eliminarea simptomelor și optimizarea statusului volemic și a debitului cardiac, astfel încât pacientul să poată fi externat în stare stabilă și compensată, cu recomandare pentru tratament medicamentos pe cale orală.
- Spitalizarea trebuie luată în considerare pe baza examenului clinic. Majoritatea pacienților pot fi internați într-o secție de monitorizare sau una cu profil general. Internarea în secția de terapie intensivă poate fi necesară dacă pacientul prezintă instabilitate hemodinamică, necesitând monitorizare frecventă a funcțiilor vitale, monitorizare invazivă hemodinamică sau titrare rapidă a medicației parenterale sub strictă supraveghere medicală.
- Istoricul medical și examenul clinic trebuie să urmărească potențialele etiologii ale ICAD; prezența factorilor precipitanți (de ex., aritmii, hipertensiune, infarct miocardic, anemie și disfuncții tiroidiene); debutul, durata și severitatea simptomelor; și istoricul medicamentos amănunțit. Testele de laborator care pot fi determinate includ BNP sau NT-pro BNP, teste de evaluare a funcției tiroidiene, hemoleucograma completă, enzimele cardiace și analiză de biochimie de rutină.
- Se stabilește statusul hemodinamic pentru ghidarea terapiei inițiale. Pacienții pot fi incluși într-una dintre cele patru categorii hemodinamice pe baza statusului volemic (euvolemic sau „uscat" vs. supraîncărcat volemic sau „umed") și a debitului cardiac (debit cardiac adecvat sau „cald" vs. hipoperfuzat sau „rece")(**Fig. 9–2**).
- Monitorizarea hemodinamică invazivă este rezervată cazurilor refractare la tratamentul inițial, cu status volemic incert sau care prezintă hipoperfuzie semnificativă sau agravarea funcției renale, în ciuda unui tratament inițial adecvat.
- Trebuie abordate și corectate cauzele reversibile sau tratabile ale decompensării.
- Se evaluează medicația administrată anterior internării și necesitatea ajustării dozelor sau întreruperea lor.
- Dacă retenția hidrică este evidentă la examenul clinic, se induce o diureză agresivă, adesea utilizând diuretice administrate iv.
- În absența șocului cardiogen sau a hipotensiunii simptomatice, este necesară continuarea terapiei medicamentoase din ghidurile de tratament ale IC. β-Blocantele pot fi întrerupte temporar sau doza poate fi redusă dacă modificările anterioare de doză sunt cele responsabile pentru decompensarea acută. Și celelalte medicamente indicate de ghidurile de tratament (IECA, BRA, inhibitori ai neprilizinei și antagoniști aldosteronici) pot fi întrerupte în cazul afectării renale, alături de monitorizarea atentă a potasemiei. Majoritatea pacienților vor continua tratamentul cu digoxină, în doze care urmăresc atingerea unei concentrații serice între 0,5 și 0,9 ng/ml (0,6–1,2 nmol/l).

FARMACOTERAPIA INSUFICIENȚEI CARDIACE ACUTE DECOMPENSATE

Diuretice

- Diureticele de ansă administrate iv., incluzând **furosemida**, **bumetanida** sau **torsemida**, sunt cele utilizate în ICAD, dintre care furosemida este cea mai studiată și utilizată.
- Administrarea în bolus reduce presarcina prin venodilatație funcțională în 5–15 minute și ulterior (>20 min) prin excreție de sodiu și apă, ameliorând astfel congestia pulmonară. Cu toate acestea,



(iv., intravenos; SCM, suport circulator mecanic; CAP, cateter arterial pulmonar; PVP, presiunea venoasă pulmonară; TAS, TA sistolică)

FIGURA 9–2. Algoritm general de tratament pentru insuficiența cardiacă acută decompensată bazat pe tabloul clinic. Pacienții pot fi încadrați într-o categorie hemodinamică pe baza semnelor și a simptomelor clinice sau a monitorizării hemodinamice invazive. Alternativele pentru combaterea rezistenței la diuretice includ creșterea dozei de diuretic de ansă; trecerea la perfuzie iv. continuă; adăugarea unui diuretic cu mecanism diferit de acțiune, a unui vasodilatator sau a unui inotrop iv.; iar pentru anumiți pacienți, ultrafiltrare sau administrarea unui antagonist al vasopresinei.

reducerea bruscă a returului circulator venos poate compromite grav presarcina funcțională în cazul pacienților cu disfuncție diastolică semnificativă sau depleție intravasculară.

- Deoarece diureticele pot determina reducerea excesivă a presarcinii, acestea trebuie să fie utilizate prudent pentru a obține ameliorarea simptomelor de congestie și pentru a evita reducerea debitului cardiac, apariția hipotensiunii simptomatice sau alterarea funcției renale.
- Rezistența la diuretice poate fi depășită prin administrarea iv. în bolus în doze crescute a diureticelor de ansă sau prin perfuzare continuă a acestora. Diureza poate fi de asemenea îmbunătățită prin adăugarea unui diuretic cu mecanism de acțiune diferit (de ex., asocierea unui diuretic de ansă cu un inhibitor de la nivelul tubului contort distal, cum ar fi **metolazona** sau **hidroclorotiazida**). Asocierea diuretic de ansă-tiazidic ar trebui, în general, rezervată pacienților spitalizați, care pot fi monitorizați îndeaproape pentru evitarea depleției severe de electroliți și de volum intravascular. După externare, se recomandă administrarea ocazională (de ex., 1–3 ori pe săptămână) sau a unor doze foarte mici de diuretic tiazidic.

Vasodilatatoare

- Venodilatatoarele reduc presarcina prin creșterea capacității venoase și ameliorează simptomele congestiei venoase în cazul pacienților cu presiuni de umplere ventriculară crescute. Vasodilatatoarele arteriale reduc postsarcina și determină creșterea reflexă a debitului cardiac, care poate favoriza diureza prin îmbunătățirea perfuzării renale. Vasodilatatoarele mixte acționează atât asupra rezistenței arteriale, cât și pe vasele de capacitanță venoasă, reducând simptomele congestiei, paralel cu creșterea debitului cardiac.

NITROGLICERINĂ

- **Nitroglicerina** iv. se preferă adesea pentru scăderea presarcinii în ICAD, în special pentru pacienții cu congestie pulmonară. Aceasta reduce presarcina și presiunea capilară pulmonară blocată prin venodilatație funcțională și vasodilatație arterială medie. În doze mai mari, nitroglicerina prezintă potente proprietăți vasodilatatoare coronariene și efecte benefice asupra aportului și consumului cardiac de oxigen, reprezentând vasodilatatorul de electie la pacienții cu IC severă și cardiopatie ischemică.
- Se inițiază administrarea cu 5 până la 10 µg/min (0,1 µg/kg/min) și se crește la fiecare 5–10 minute în funcție de necesitate și toleranță. Doza de întreținere variază de la 35 până la 200 µg/min (0,5–3 µg/kg/min). Hipotensiunea și scăderea excesivă a PVP sunt reacții adverse limitante de doză. Toleranța la efectele hemodinamice se instalează după 12 până la 72 de ore de administrare continuă.

NESIRITIDĂ

- **Nesiritida** este o formă recombinantă de BNP endogen, care este secretat de miocard ca răspuns la supraîncărcarea volemică. Nesiritida mimează acțiunea vasodilatatoare și natriuretică a BNP, ducând la vasodilatație arterială și venoasă, creșterea debitului cardiac, a natriurezei, a diurezei și la scăderea presiunii de umplere cardiacă, a activității sistemului nervos simpatic și a sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Comparativ cu nitroglicerina și dobutamina, nu apare toleranță la efectele farmacologice ale nesiritidei.
- Datele din studiile clinice indică un rol limitat al nesiritidei, în afară de cel de ameliorare a simptomatologiei congestive în cazul pacienților cu dispnee acută. Utilizarea sa în managementul ICAD prezintă importanță redusă, deoarece aduce beneficii clinice minore, iar prețul este semnificativ mai ridicat decât al celorlalte vasodilatatoare iv.

NITROPRUSIAT

- **Nitroprusiatul de sodiu** este un vasodilatator mixt arterio-venos, care acționează direct pe mușchii netezi vasculari, cu creșterea indexului cardiac și scăderea presiunii venoase în mod similar dobutaminei și milrinonei, în ciuda lipsei efectelor inotrope directe. Nitroprusiatul produce, în general, scăderi mai mari ale PVP, RVS și TA.
- Hipotensiunea este o reacție adversă importantă limitantă a dozei, iar utilizarea sa ar trebui rezervată în primul rând pacienților cu RVS crescută. Monitorizarea atentă este necesară, deoarece chiar și creșterile minore ale frecvenței cardiace pot avea consecințe adverse nefaste pentru pacienții cu boală cardiacă ischemică latentă sau pentru cei cu tahicardie de repaus.

- Nitroprusiatul este eficace în tratamentul pe termen scurt al IC severe de diverse etiologii (de ex., IM acut, regurgitare valvulară, după chirurgia de bypass coronarian și ICAD). În general, nu agravează și poate chiar îmbunătăți echilibrul dintre aportul și consumul miocardic de oxigen Însă, scăderea excesivă a tensiunii arteriale sistemice poate scădea perfuzarea coronariană, cu agravarea ischemiei.
- Efectul nitroprusiatului are un debut rapid, iar timpul de acțiune nu depășește 10 minute, necesitând administrare iv. în perfuzie continuă. Se inițiază tratamentul cu o doză mică (0,1–0,2 μg/kg/min) pentru a evita hipotensiunea excesivă și se crește doza treptat (0,1–0,2 μg/kg/min) la fiecare 5–10 minute, în funcție de tolerabilitate. Doza eficace uzuală variază între 0,5 și 3 μg/kg/min. Se scad treptat dozele de nitroprusiat la întreruperea tratamentului, deoarece oprirea bruscă poate cauza efect rebound. Toxicitatea cu cianat și tiocianat indusă de nitroprusiat este rar întâlnită la administrarea unor doze mai mici de 3 μg/kg/min timp de cel mult 3 zile, cu excepția pacienților cu afectare renală semnificativă (de ex., creatinina serică >3 mg/dl [>265 μmol/l]).

Antagoniști ai vasopresinei

- Antagoniștii receptorilor vasopresinei disponibili în prezent acționează pe unul sau doi receptori ai arginin-vasopresinei (AVP; hormon antidiuretic), V_{1A} sau V_2. Stimularea receptorului V_{1A} (localizat în mușchii netezi ai endoteliului vascular și în miocard) determină vasoconstricție, hipertrofia miocitelor, vasoconstricție coronariană și efect inotrop pozitiv. Receptorii V_2 sunt localizați în tubii renali, acolo unde reglează reabsorbția apei.
  - ✓ **Tolvaptan** inhibă receptorul V_2 prin legare selectivă de acesta. Este o substanță administrată oral în hiponatremia euvolemică sau hipervolemică, în cazul pacienților cu sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH), ciroză sau IC. Tolvaptan se administrează, de obicei, în doză inițială zilnică de 15 mg, administrată oral, care se crește treptat până la 30 sau 60 mg o dată pe zi, în funcție de necesar, pentru corectarea hiponatremiei. Tolvaptanul este un substrat al citocromului P4503A4, fiind contraindicată asocierea cu inhibitori potenți ai acestei enzime. Cele mai frecvente reacții adverse includ uscăciunea gurii, senzație de sete, micțiuni frecvente, constipație și hiperglicemie.
  - ✓ **Conivaptan** inhibă neselectiv receptorii V_{1A} și V_2. Se administrează iv. în hiponatremia euvolemică sau hipervolemică datorată unor cauze variate; nu este indicat în hiponatremia asociată cu IC.
- Se monitorizează atent pacienții pentru a evita creșterea prea rapidă a natremiei, aceasta putând cauza hipotensiune sau hipovolemie; dacă apare, se întrerupe tratamentul. Tratamentul se poate relua cu o doză mai mică dacă hiponatremia persistă sau reapare și/sau reacțiile adverse dispar.
- Rolul antagoniștilor receptorilor vasopresinei în tratamentul pe termen lung al IC este neclar. În studiile clinice, tolvaptanul a ameliorat hiponatremia, diureza și semnele/simptomele de congestie. Cu toate acestea, unul dintre studiile clinice nu a reușit să demonstreze îmbunătățirea statusului clinic general la externare, reducerea mortalității de orice natură în primii doi ani, a mortalității de cauză cardiovasculară sau a respitalizărilor pentru IC.

Agenți inotrop pozitivi

- Debitul cardiac scăzut din ICAD poate afecta perfuzarea renală, ducând astfel la apariția rezistenței la diuretice. Medicamentele inotrop pozitive administrate pot îmbunătăți hipoperfuzia periferică și diureza prin îmbunătățirea hemodinamicii generale. Însă, din cauza profilului de reacții adverse, ar trebui rezervate pacienților care nu răspund la alte variante de tratament sau celor cu dovadă certă de debit cardiac scăzut.
- Ghidurile recomandă ca agenții inotrop pozitivi să fie considerați o metodă temporară de menținere a perfuzării organelor țintă pentru pacienții cu șoc cardiogen sau cu scădere severă a debitului cardiac și a TA sistolice scăzută (de ex., care nu sunt eligibili pentru vasodilatatoare iv.) până la inițierea tratamentului definitiv, ca tratament de susținere – „bridge" pentru pacienții cu IC avansată eligibili pentru suport circulator mecanic (SCM) sau ca tratament paliativ simptomatic în cazul pacienților cu IC avansată, care nu sunt adecvați pentru SCM sau transplant cardiac.
- Dobutamina și milrinona produc efecte hemodinamice asemănătoare, dar dobutaminei i se asociază în general o creștere mai pronunțată a frecvenței cardiace.

DOBUTAMINĂ

- **Dobutamina** este un agonist al receptorilor β_1 și β_2, cu o anumită afinitate agonistă și pentru receptorii α_1. Aceasta nu determină eliberarea noradrenalinei la nivelul terminațiilor nervoase, astfel că efectele inotrop pozitive sunt atribuite acțiunii sale pe receptorii β_1. Stimularea receptorilor cardiaci β_1 nu produce, în general, o creștere semnificativă a frecvenței cardiace. Vasodilatația periferică modestă mediată de receptorii β_2 tinde să neutralizeze vasoconstricția minoră mediată de receptorii α_1; efectul vascular net obținut este de obicei vasodilatația.
- Doza inițială pentru IACD este de 1–2 μg/kg/min, care se crește cu 1–2 μg/kg/min la fiecare 10–20 de minute, până la o doză maximă de 20 μg/kg/min, pe baza răspunsului clinic și hemodinamic.
- Indexul cardiac este crescut prin stimulare inotropă, vasodilatație arterială și printr-o creștere variabilă a frecvenței cardiace. Dobutamina determină o creștere relativ minoră a presiunii arteriale medii, comparativ cu creșterea semnificativă observată la administrarea de dopamină.
- Cu toate că efectele hemodinamice ale dobutaminei se pot atenua la administrare prelungită, nu se recomandă întreruperea bruscă a administrării, ci prin reducerea treptată a dozei.

MILRINONĂ

- **Milrinona** inhibă fosfodiesteraza III, producând efecte inotrop pozitive alături de vasodilatație arterială și venoasă (un inodilatator). Aceasta a înlocuit amrinona, a cărei utilizare este asociată cu o rată mai mare de trombocitopenie.
- Pe durata administrării iv., milrinona crește valoarea volumului-bătaie și a debitului cardiac cu modificări minime ale frecvenței cardiace. Cu toate acestea, poate predomina efectul vasodilatator, ducând la scăderea TA și tahicardie reflexă. De asemenea, milrinona scade PVP prin vasodilatație și este utilă în mod particular în cazul pacienților cu index cardiac scăzut și presiune de umplere a VS crescută. Însă, această scădere a presarcinii poate fi riscantă pentru pacienții care nu au un exces al presiunii de umplere, anulându-se astfel îmbunătățirea debitului cardiac.
- Se utilizează cu prudență în cazul pacienților cu IC și hipotensiune severă, deoarece aceasta nu crește, ci din contră, poate scădea TA.
- Majoritatea pacienților primesc inițial o doză de 0,1 până la 0,3 μg/kg/min în perfuzie continuă iv., cu creștere progresivă până la maximum 0,75 μg/kg/min. Dacă sunt necesare modificări hemodinamice rapide, poate fi administrată o doză de încărcare de 50 μg/kg/min timp de 10 minute, însă procedura trebuie în general evitată, din cauza riscului de hipotensiune arterială.
- Cele mai importante reacții adverse sunt aritmia, hipotensiunea arterială și, rareori, trombocitopenia. Se recomandă determinarea valorilor trombocitelor înainte și pe durata tratamentului.

DOPAMINĂ

- Dopamina ar trebui, în general, evitată în ICAD, însă, ca urmare a acțiunilor farmacologice, poate fi preferată dobutaminei și milrinonei, în cazul pacienților cu hipotensiune sistemică marcată sau șoc cardiogen și presiune de umplere ventriculară crescută, în acest caz fiind necesare doze mai mari de 5 μg/kg/min pentru a crește presiunea aortică centrală.
- Dopamina produce efecte hemodinamice dependente de doză ca urmare a afinității relative pentru receptorii α_1, β_1, β_2 și D_1 (dopaminergic vascular). Efectul inotrop pozitiv, mediat în primul rând de receptorii β_1, devine mai pronunțat la doze între 2 și 5 μg/kg/min. La doze de 5–10 μg/kg/min, efectul cronotrop și vasoconstricția mediată de α_1 devin evidente.
- Dovezile științifice care susțin utilizarea unor doze mici de dopamină (2–5 μg/kg/min) pentru a favoriza diureza sunt controversate. Majoritatea studiilor indică îmbunătățiri minore ale debitului urinar, protecției renale sau simptomatologiei, dar o rată crescută a tahicardiei. Așadar, în acest context dopamina nu aduce avantaje suplimentare față de inotropele tradiționale.

ASISTAREA MECANICĂ A CIRCULAȚIEI

- Pentru pacienții cu ICAD refractară, suportul circulator mecanic (SCM) temporar poate fi luat în considerare în scopul stabilizării hemodinamice până la tratarea sau corectarea etiologiei disfuncției cardiace („bridge to recovery") sau până când evaluarea tratamentului definitiv (de ex., SCM de durată sau transplantarea cardiacă) poate fi finalizată („bridge to decision").
- Ca urmare a caracterului invaziv și a potențialelor complicații, SMC ar trebui rezervat pacienților refractari la tratamentul farmacologic maxim tolerat.

- Vasodilatatoarele iv. și inotropele pot fi utilizate în paralel cu SCM temporar, pentru maximizarea efectului hemodinamic și a beneficiilor clinice sau pentru a facilita îndepărtarea dispozitivului.
- Tratamentul anticoagulant sistemic este necesar, în general, pentru prevenirea trombozei la nivelul dispozitivului, indiferent de metoda utilizată.
- **Balonul de contrapulsație intraaortică** (BCIA) este cel mai des folosit datorită utilizării facile; cu toate acestea, crește debitul cardiac cu doar 1 l/min. Poate fi folositor, în mod particular, pacienților cu ischemie miocardică complicată de șocul cardiogen, însă fără a îmbunătăți mortalitatea în acest caz.
- **Dispozitivele de asistare ventriculară** (DAV) sunt implantate chirurgical și asistă sau înlocuiesc funcția de pompă a ventriculului drept și/sau stâng. Comparativ cu BCIA, DAV conferă o îmbunătățire superioară a statusului hemodinamic, dar fără diferențe cu privire la supraviețuirea pe termen lung.
- **Oxigenarea membranară extracorporeală** (*extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO) poate fi de natură veno-arterială sau veno-venoasă. În ECMO veno-arterială, sângele neoxigenat este transportat din circulația venoasă către un aparat de oxigenare, întorcându-se ca sânge oxigenat în circulația arterială. ECMO veno-venoasă este reprezentată strict de oxigenarea extracorporeală; asistarea hemodinamică este asigurată de funcția cardiacă nativă. ECMO veno-arterială este mai des întâlnită în tratamentul ICAD.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

- Transplantul cardiac ortotopic este cea mai bună alternativă terapeutică pentru pacienții cu IC avansată și ireversibilă, având în vedere că rata de supraviețuire la 10 ani a pacienților transplantați după anul 2001 se apropie de 60%.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

INSUFICIENȚA CARDIACĂ CRONICĂ

- Se recomandă efectuarea anamnezei pacienților cu privire la prezența și severitatea simptomelor și la modul în care acestea le afectează activitățile obișnuite.
- Se evaluează eficacitatea tratamentului diuretic pe baza dispariției semnelor și a simptomelor caracteristice retenției hidrice. Examenul clinic ar trebui să urmărească greutatea corporală, nivelul de distensie al venei jugulare, prezența refluxului hepatojugular, prezența și severitatea congestiei pulmonare (raluri, dispnee de expir, ortopnee și dispnee paroxistică nocturnă) și edemele periferice.
- Alte rezultate sunt ameliorarea toleranței la efort și a stării de oboseală, scăderea nicturiei și scăderea frecvenței cardiace.
- Se monitorizează TA pentru a evita hipotensiunea simptomatică secundară tratamentului medicamentos.
- Greutatea corporală este un indicator sensibil al pierderii sau retenției hidrice, iar pacienții ar trebui să se cântărească zilnic și să raporteze modificările observate personalului medical pentru ajustarea dozelor de diuretic.
- Simptomele se pot agrava la inițierea terapiei cu β-blocante și pot trece săptămâni sau luni până ce pacientul observă ameliorarea lor.
- În cazul pacienților cu IC este obligatorie monitorizarea de rutină a electroliților serici și a funcției renale.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ DECOMPENSATĂ

- Stabilizarea inițială implică asigurarea unei saturații adecvate a oxigenului arterial, a indexului cardiac și a TA. Perfuzia funcțională a organelor țintă poate fi evaluată prin statusul mental, funcția renală suficientă pentru a preveni complicații metabolice, funcția hepatică adecvată pentru menținerea rolurilor excretor și de sinteză, frecvența și ritmul cardiac stabil, absența ischemiei miocardice în desfășurare sau a IM, flux sanguin către piele și mușchi scheletici pentru prevenția ischemiei, pH arterial normal (7,34–7,47) și niveluri normale de lactat seric. Aceste obiective se obțin cel mai des cu un index cardiac mai mare de 2,2 l/min/m^2, presiune arterială medie mai mare de 60 mmHg, PVP cu valoarea de 15 mmHg sau mai mare.

- Monitorizarea zilnică ar trebui să includă determinarea greutății corporale, a ingestiei și eliminării de lichide, a semnelor și simptomelor de IC ca răspuns eficient la tratamentul medicamentos. Monitorizarea depleției de electroliți, a hipotensiunii arteriale simptomatice sau a disfuncției renale ar trebui realizată frecvent. Semnele vitale trebuie verificate frecvent pe durata unei zile.
- Pacienții ar trebui externați doar după obținerea unui status volemic optim, după efectuarea cu succes a tranziției de la administrarea iv. a diureticelor la cea orală, după stabilizarea tratamentului medicamentos recomandat de ghiduri și întreruperea de cel puțin 24 de ore a inotropelor și vasodilatatoarelor iv.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 14, „Chronic Heart Failure", autori Robert B. Parker, Jean M. Nappi, și Larisa H. Cavallari și Capitolul 15, „Acute Decompensated Heart Failure", autori Jo E. Rodgers și Brent N. Reed, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 10

Hipertensiunea arterială

- *Hipertensiunea arterială* se defineşte ca tensiune arterială (TA) crescută, persistentă. Clasificarea TA la adulţi (cu vârsta mai mare sau egală cu 18 ani) este prezentată în **Tabelul 10–1**.
- Hipertensiunea sistolică izolată se referă la valori ale tensiunii arteriale diastolice (TAD) mai mici de 90 mmHg şi valori ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) mai mari sau egale cu 140 mmHg.
- Criza hipertensivă (TA >180/120 mmHg) poate fi clasificată ca urgenţă majoră hipertensivă (creşterea extremă a TA cu afectare acută sau progresivă a organelor ţintă) sau ca urgenţă hipertensivă (creşterea TA fără afectare acută sau progresivă a organelor ţintă).

FIZIOPATOLOGIE

- Hipertensiunea arterială poate fi de etiologie necunoscută (hipertensiune primară sau esenţială) sau poate avea o cauză specifică (hipertensiune secundară). Hipertensiunea secundară (<10% dintre cazuri) este de obicei cauzată de boala cronică renală (BCR) sau de boala renovasculară. Alte cauze pot fi sindromul Cushing, coarctaţia de aortă, apneea obstructivă de somn, hiperparatiroidismul, feocromocitomul, aldosteronismul primar şi hipertiroidismul. Medicamentele care pot creşte TA includ corticosteroizi, estrogeni, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), amfetamine, sibutramină, ciclosporină, tacrolimus, eritropoietină şi venlafaxină.
- Factorii care contribuie la apariţia hipertensiunii primare includ:
  - ✓ Anomalii umorale care implică sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAA) sau hormonul natriuretic;
  - ✓ Tulburări ale sistemului nervos central, ale fibrelor nervoase vegetative, ale receptorilor adrenergici sau ale baroreceptorilor;
  - ✓ Anomalii în procesele de autoreglare renală sau tisulară pentru excreţia de sodiu, volumul plasmatic şi contracţia arteriolară;
  - ✓ Deficienţă în sinteza substanţelor vasodilatatoare în endoteliul vascular (prostaciclină, bradikinină şi oxid nitric) sau exces de substanţe vasoconstrictoare (angiotensină II, endotelină I); şi
  - ✓ Un consum ridicat de sodiu sau lipsa calciului din dietă.
- Principalele cauze ale decesului sunt evenimentele cerebrovasculare, evenimentele cardiovasculare (CV) şi insuficienţa renală. Probabilitatea morţii premature este corelată cu severitatea creşterii TA.

TABLOU CLINIC

- Pacienţii cu hipertensiune primară necomplicată sunt, de obicei, iniţial asimptomatici.
- Pacienţii cu hipertensiune arterială secundară pot prezenta simptome ale bolii de bază. Pacienţii cu feocromocitom pot avea cefalee, transpiraţii, tahicardie, palpitaţii şi hipotensiune arterială ortostatică. În aldosteronismul primar pot apărea simptomele hipopotasemiei, cum ar fi crampe musculare şi slăbiciune. Pacienţii cu sindrom Cushing pot avea în plus faţă de caracteristicile clasice (faţă de lună plină, ceafă de bizon şi hirsutism), creştere în greutate, poliurie, edeme, dereglări menstruale, acnee recurentă sau slăbiciune musculară.

DIAGNOSTIC

- Valoarea crescută a TA poate fi singurul semn al hipertensiunii primare la examenul fizic. Diagnosticul trebuie să se bazeze pe media a două sau a mai multor determinări, efectuate la fiecare două sau mai multe consultaţii clinice.
- Semnele de afectare a organelor ţintă apar mai ales la nivelul ochilor, creierului, inimii, rinichilor şi al vaselor de sânge periferice.
- Examenul fundului de ochi poate evidenţia îngustare arteriolară, arterioloconstricţie focală, compresie arterio-venoasă, hemoragii şi exudate retiniene şi edem al discului optic. Prezenţa edemului papilar indică de obicei o urgenţă hipertensivă care necesită tratament rapid.

TABEL 10-1 Clasificarea tensiunii arteriale la adult

Clasificare	Sistolică (mmHg)		Diastolică (mmHg)
Normală	<120	și	<80
Prehipertensiune	120–139	sau	80–89
Hipertensiune stadiul 1	140–159	sau	90–99
Hipertensiune stadiul 2	≥160	sau	≥100

- Examenul cardiopulmonar poate releva o frecvență sau un ritm cardiac anormal, hipertrofie ventriculară stângă (HVS), boală coronariană sau insuficiență cardiacă (IC).
- Examinarea vasculară periferică poate evidenția murmur aortic sau abdominal, vene dilatate, diminuarea sau absența pulsului periferic sau edeme ale membrelor inferioare.
- Pacienții cu stenoză de arteră renală pot prezenta murmur sistolo-diastolic abdominal.
- Hipopotasemia inițială poate sugera hipertensiunea indusă de mineralocorticoizi. Prezența proteinelor, a celulelor sanguine și a cilindrilor hialini în urină poate indica o boală renovasculară.
- *Teste de laborator*: azot ureic sanguin (*blood urea nitrogen* – BUN)/creatinina serică, profilul lipidic à jeun, glicemia à jeun, electroliții serici (sodiu și potasiu), hemoglobina și hematocritul, raportul albumină-creatinină din urină și rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe, utilizând ecuația modificării dietei în bolile renale [*Modification of Diet in Renal Disease* – MDRD]). De asemenea, se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (ECG) cu 12 electrozi.
- *Teste de laborator pentru diagnosticarea hipertensiunii secundare*: noradrenalina plasmatică și metanefrina urinară pentru feocromocitom, aldosteronul plasmatic și urinar pentru aldosteronismul primar, activitatea reninei plasmatice, testul de stimulare cu captopril, renina venoasă renală și angiografia arterei renale pentru boala renovasculară.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: scopul principal este de a reduce morbiditatea și mortalitatea prin metode cât mai puțin invazive. Valoarea țintă a TA pentru majoritatea pacienților, inclusiv pentru cei cu diabet sau BRC (nedializați), este mai mică de 140/90 mmHg. Valori mai mici pot fi o opțiune pentru anumite categorii de pacienți. Valoarea țintă pentru pacienții cu vârstă mai mare sau egală cu 80 ani, fără diabet sau BRC, este mai mică de 150/90 mmHg.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- Modificări ale stilului de viață: (1) scădere în greutate la supraponderali sau obezi, (2) adoptarea dietei DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) pentru scăderea hipertensiunii, (3) restricție sodică, ideal la 1,5 g/zi (3,8 g/zi clorură de sodiu), (4) activitate fizică aerobică regulată, (5) consum de alcool moderat (limitat la cel mult două băuturi pe zi), și (6) renunțarea la fumat.
- Modificarea stilului de viață ca intervenție unică este suficientă pentru majoritatea pacienților cu prehipertensiune arterială, dar este inadecvată pentru pacienții cu hipertensiune arterială și factori de risc cardiovascular (CV) adiționali sau afectare a organelor țintă.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

- Alegerea inițială a medicamentului depinde de valorile TA și de prezența indicațiilor pentru medicamentele selectate.
- **Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocanții receptorilor angiotensinei II (BRA), blocantele canalelor de calciu (BCC)** și **diureticele tiazidice** sunt opțiuni acceptabile de primă intenție.
- **β-Blocantele** se utilizează fie pentru o indicație specifică, fie ca terapie combinată cu un agent antihipertensiv de primă linie pentru pacienții fără o indicație specifică (**Tabel 10-2**).
- Majoritatea pacienților cu hipertensiune stadiul 1 ar trebui să primească inițial un antihipertensiv de primă linie sau o asociere de două medicamente (**Fig. 10-1**). Terapia combinată, de preferință cu doi agenți de primă linie, este recomandată pentru pacienții cu hipertensiune stadiul 2.
- Sunt șase indicații specifice pentru care anumite clase de antihipertensive oferă beneficii unice (**Fig. 10-2**).

TABEL 10–2 Medicamente antihipertensive de primă intenție și alte antihipertensive uzuale

Clasă	Subclasă	Medicament (Denumire comercială)	Doză uzuală (mg/zi)	Frecvența administrării zilnice
IECA		Benazepril (Lotensin)	10–40	1 sau 2
		Captopril (Capoten)	12,5–150	2 sau 3
		Enalapril (Vasotec)	5–40	1 sau 2
		Fosinopril (Monopril)	10–40	1
		Lisinopril (Prinivil, Zestril)	10–40	1
		Moexipril (Univasc)	7,5–30	1 sau 2
		Perindopril (Aceon)	4–16	1
		Quinapril (Accupril)	10–80	1 sau 2
		Ramipril (Altace)	2,5–10	1 sau 2
		Trandolapril (Mavik)	1–4	1
BRA		Azilsartan (Edarbi)	40–80	1
		Candesartan (Atacand)	8–32	1 sau 2
		Eprosartan (Teveten)	600–800	1 sau 2
		Irbesartan (Avapro)	150–300	1
		Losartan (Cozaar)	50–100	1 sau 2
		Olmesartan (Benicar)	20–40	1
		Telmisartan (Micardis)	20–80	1
		Valsartan (Diovan)	80–320	1
Blocante ale canalelor de calciu	Dihidropiridine	Amlodipină (Norvasc)	2,5–10	1
		Felodipină (Plendil)	5–20	1
		Isradipină (DynaCirc)	5–10	2
		Isradipină SR (DynaCirc SR)	5–20	1
		Nicardipină cu eliberare susținută (Cardene SR)	60–120	2
		Nifedipină cu acțiune prelungită (Adalat CC, Nifedical XL, Procardia XL)	30–90	1
		Nisoldipină (Sular)	10–40	1
	Nondihidropiridine	Diltiazem cu eliberare susținută (Cardizem SR)	180–360	2
		Diltiazem cu eliberare susținută (Cardizem CD, Cartia XT, Dilacor XR, Diltia XT, Tiazac, Taztia XT)	120–480	1
		Diltiazem cu eliberare prelungită (Cardizem LA)	120–540	1 (dimineața sau seara) 1 sau 2
		Verapamil cu eliberare susținută (Calan SR, Isoptin SR, Verelan)	180–480	
		Verapamil cu cedare controlată (Covera-HS)	180–420	1 (seara)
		Verapamil sistem cronoterapeutic de uz oral (Verelan PM)	100–400	1 (seara)

(*continuare*)

TABEL 10–2 **Medicamente antihipertensive de primă intenție și alte antihipertensive uzuale *(continuare)***

Clasă	Subclasă	Medicament (Denumire comercială)	Doză uzuală (mg/zi)	Frecvența administrării zilnice
Diuretice	Tiazidice	Clortalidonă (Hygroton)	12,5–25	1
		Hidroclorotiazidă (Esidrix, HydroDiuril, Microzide, Oretic)	12,5–50	1
		Indapamidă (Lozol)	1,25–2,5	1
		Metolazonă (Zaroxolyn)	2,5–10	1
	De ansă	Bumetanidă (Bumex)	0,5–4	2
		Furosemidă (Lasix)	20–80	2
		Torsemidă (Demadex)	5–10	1
	Economisitoare de potasiu	Amilorid (Midamor)	5–10	1 sau 2
		Amilorid/ hidroclorotiazidă (Moduretic)	5–10/50–100	1
		Triamteren (Dyrenium)	50–100	1 sau 2
		Triamteren/ hidroclorotiazidă (Dyazide)	37,5–75/25–50	1
	Antagoniști ai aldosteronului	Eplerenonă (Inspra)	50–100	1 sau 2
		Spironolactonă (Aldactone)	25–50	1 sau 2
		Spironolactonă/ hidroclorotiazidă (Aldactazide)	25–50/25–50	1
β-Blocante	Cardioselective	Atenolol (Tenormin)	25–100	1
		Betaxolol (Kerlone)	5–20	1
		Bisoprolol (Zebeta)	2,5–10	1
		Metoprolol tartrat (Lopressor)	100–400	2
		Metoprolol succinat cu eliberare prelungită (Toprol XL)	50–200	1
	Neselective	Nadolol (Corgard)	40–120	1
		Propranolol (Inderal)	160–480	2
		Propranolol cu acțiune de lungă durată (Inderal LA, Inderal XL, Inno-Pran XL)	80–320	1
		Timolol (Blocadren)	10–40	1
	Cu acțiune simpatomimetică intrinsecă	Acebutolol (Sectral)	200–800	2
		Carteolol (Cartrol)	2,5–10	1
		Pindolol (Visken)	10–60	2
	Blocante mixte α și β	Carvedilol (Coreg)	12,5–50	2
		Carvedilol fosfat (Coreg CR)	20–80	1
		Labetalol (Normodyne, Trandate)	200–800	2
	Cardioselective și vasodilatatoare	Nebivolol (Bystolic)	5–20	1

- Alte clase de antihipertensive (**α_1-blocante, inhibitori direcți ai reninei, α_2-agoniști centrali, inhibitori adrenergici** și **vasodilatatoare arteriale directe**) sunt alternative ce pot fi folosite pentru anumiți pacienți după medicația de primă linie (**Tabelul 10–3**). Totuși, nu există date care să demonstreze o reducere a morbidității și a mortalității în cazul pacienților cu hipertensiune arterială.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

- Un IECA reprezintă o opțiune de primă intenție și, dacă nu este primul medicament utilizat, ar trebui să constituie al doilea medicament încercat la majoritatea pacienților.
- IECA blochează conversia angiotensinei I în angiotensină II, un vasoconstrictor potent și stimulator al secreției de aldosteron. IECA blochează și degradarea bradikininei și stimulează sinteza altor substanțe vasodilatatoare, inclusiv prostaglandina E_2 și prostaciclina.
- Terapia se inițiază cu doze mici, care se cresc treptat. La începutul tratamentului poate apărea hipotensiune acută, în special la pacienții cu depleție de sodiu sau de volum, cu exacerbare a IC, foarte vârstnici sau cu tratament concomitent cu vasodilatatoare sau diuretice. Acestor pacienți li se administrează inițial jumătate din doza obișnuită, care se crește apoi treptat.
- IECA scad nivelul de aldosteron și pot crește concentrația serică de potasiu. Hiperpotasemia poate apărea în principal la pacienții cu boală renală cronică (BRC) sau la cei care utilizează suplimente cu potasiu, diuretice economisitoare de potasiu, BRA sau un inhibitor direct al reninei.

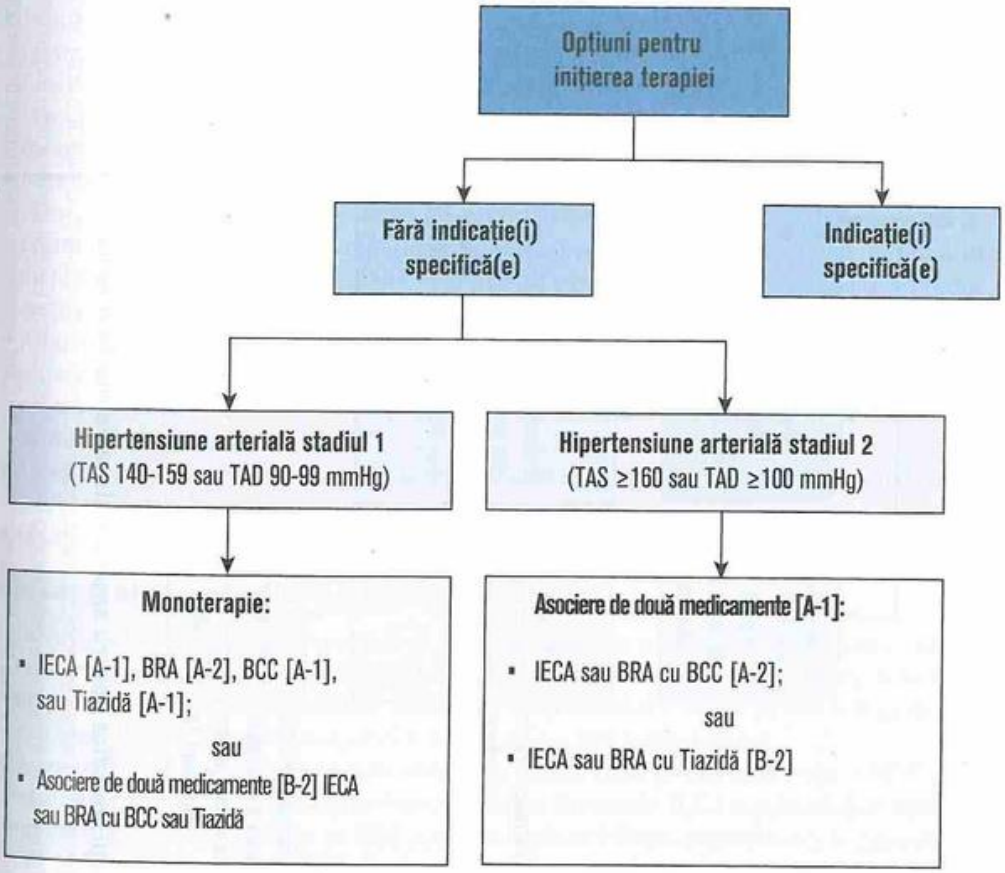


FIGURA 10–1. Algoritm pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Recomandările terapeutice sunt gradate în funcție de puterea recomandării și de calitatea dovezilor, în paranteze. Puterea recomandării: A, B și C sunt evidențe bune, moderate, respectiv slabe pentru susținerea recomandării. Calitatea dovezilor: (1) dovezi din mai mult de un studiu controlat, randomizat corespunzător; (2) dovezi din cel puțin un studiu clinic bine conceput, cu randomizare, din studii de cohortă sau studii caz-control sau rezultate dramatice din experimente necontrolate sau analize de subgrup și (3) dovezi din opiniile autorităților respectate, bazate pe experiența clinică, studii descriptive sau rapoarte ale comunităților de experți.

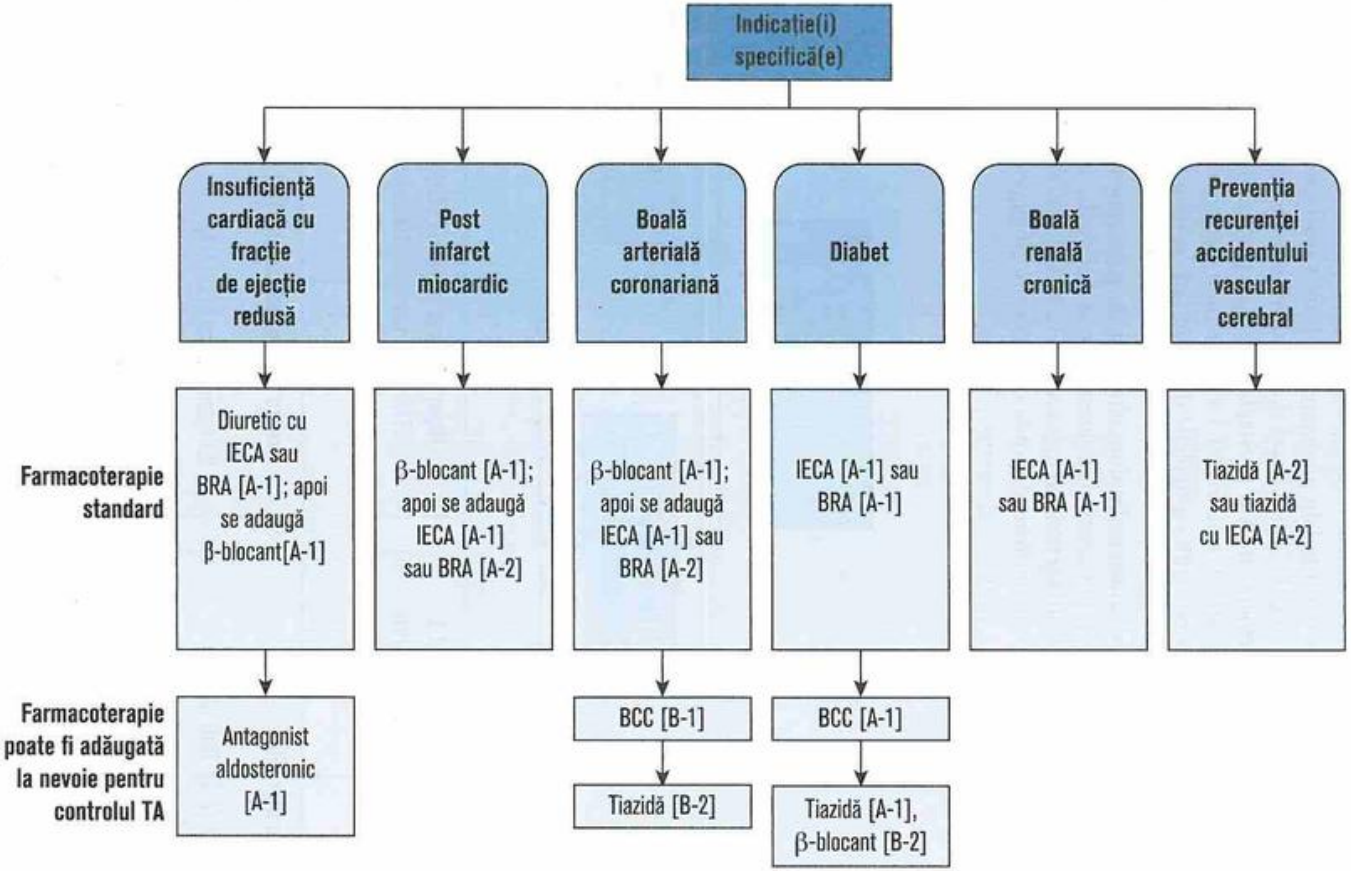


FIGURA 10–2. Indicații specifice pentru anumite clase de medicamente. Indicațiile specifice pentru anumite medicamente sunt recomandări bazate pe dovezi provenite din rezultatele studiilor sau din ghidurile terapeutice existente. Ordinea introducerii terapiilor medicamentoase are caracter general și ar trebui corelată cu judecata clinică și cu răspunsul pacientului. Recomandările farmacoterapeutice suplimentare se utilizează în situațiile în care este necesară asocierea altor medicamente pentru a scădea TA la valorile țintă. Controlul tensiunii arteriale ar trebui asigurat concomitent cu tratamentul indicațiilor specifice. Recomandările de terapie sunt gradate în funcție de puterea recomandării și de calitatea dovezilor, în paranteze. Puterea recomandării: A, B și C sunt evidențe bune, moderate, respectiv slabe pentru susținerea recomandării. Calitatea dovezilor: (1) dovezi din mai mult de un studiu controlat, randomizat corespunzător; (2) dovezi din cel puțin un studiu clinic bine conceput, cu randomizare, din studii de cohortă sau studii de analiză caz-control sau din serii succesive în timp sau rezultate dramatice din experimente necontrolate

TABEL 10-3 Medicamente antihipertensive alternative

Clasă de medicamente (Denumire comercială)	Doze uzuale (mg/zi)	Frecvența administrării zilnice
α_1-Blocante		
Doxazosin (Cardura)	1–8	1
Prazosin (Minipress)	2–20	2 sau 3
Terazosin (Hytrin)	1–20	1 sau 2
Inhibitor direct al reninei		
Aliskiren (Tekturna)	150–300	1
Agoniști α_2 centrali		
Clonidină (Catapres)	0,1–0,8	2
Clonidină plasturi (Catapres-TTS)	0,1–0,3	1/săptămână
Metildopa (Aldomet)	250–1000	2
Antagonist adrenergic periferic		
Rezerpină (doar generic)	0,05–0,25	1
Vasodilatatoare arteriale directe		
Minoxidil (Loniten)	10–40	1 sau 2
Hidralazină (Apresoline)	20–100	2 sau 4

- Insuficiența renală acută este o reacție adversă rară, dar foarte gravă. Boala renală preexistentă crește riscul. Stenoza bilaterală de arteră renală sau stenoza unilaterală a singurului rinichi funcțional determină pacienții să fie dependenți de efectul vasoconstrictor al angiotensinei II asupra arteriolelor eferente; acești pacienți devin în mod particular susceptibili să dezvolte insuficiență renală acută.
- Rata de filtrare glomerulară (RFG) scade la pacienții care primesc IECA, ca urmare a inhibării vasoconstricției produse de angiotensina II asupra arteriolelor eferente. Concentrația serică de creatinină crește frecvent, însă creșterile reduse (de ex., creșteri absolute <1 mg/dl [88 µmol/l]) nu justifică modificarea tratamentului. Se întrerupe terapia sau se reduc dozele dacă se produc creșteri mai mari.
- Angioedemul apare la mai puțin de 1% dintre pacienți. În acest caz, se impune întreruperea tratamentului, iar unii pacienți ar putea necesita tratament medicamentos și/sau intubare de urgență. Un BRA poate fi utilizat la pacienții cu istoric de angioedem indus de un IECA, însă cu monitorizare atentă.
- Tusea uscată persistentă poate apărea la cel mult 20% dintre pacienți și se crede că ar fi datorată inhibării metabolizării bradikininei.
- IECA (dar și BRA și inhibitorii direcți ai reninei) sunt contraindicați în sarcină.

Blocanți ai receptorilor angiotensinei II

- BRA constituie o opțiune terapeutică de primă linie pentru majoritatea pacienților cu hipertensiune și reduc evenimentele CV în mod similar cu IECA. Asocierea unui IECA cu un BRA nu produce un efect suplimentar de reducere a evenimentelor CV, însă se asociază cu un risc mai mare de apariție a efectelor adverse (disfuncție renală, hipotensiune).
- Angiotensina II este generată pe calea sistemului renină-angiotensină (care implică ECA) și pe o cale alternativă care utilizează alte enzime, precum chimazele. IECA blochează doar sistemul renină-angiotensină, în timp ce BRA antagonizează activitatea angiotensinei II generată de oricare dintre cele două căi. BRA blochează direct receptorul de tip 1 al angiotensinei II, care mediază efectele angiotensinei II.
- Spre deosebire de IECA, BRA nu împiedică degradarea bradikininei. Drept urmare, nu apare tusea ca efect advers, dar sunt posibile alte consecințe negative, deoarece efectul antihipertensiv al IECA s-ar datora parțial nivelului crescut de bradikinină.
- Toate BRA au eficacitate antihipertensivă similară și o curbă doză-efect destul de aplatizată. Administrarea concomitentă de BCC sau de tiazide crește semnificativ eficacitatea antihipertensivă.

- BRA prezintă o incidență mică de apariție a reacțiilor adverse. Ca și IECA, pot provoca insuficiență renală, hiperpotasemie și hipotensiune ortostatică. BRA sunt contraindicate în sarcină.

Blocante ale canalelor de calciu

- Blocantele canalelor de calciu (BCC), atât derivații dihidropiridinici, cât și cei nondihidropiridinici, reprezintă opțiuni terapeutice de primă linie. Sunt utilizate, de asemenea, în asociere cu sau în locul altor antihipertensive de primă linie, datorită indicațiilor specifice în boala arterială coronariană și în diabet.
- BCC produc relaxarea miocardului și a mușchilor netezi prin blocarea canalelor de calciu voltaj-dependente, reducând astfel intrarea calciului extracelular în celule. Se produce, astfel, vasodilatație și o reducere corespunzătoare a tensiunii arteriale. BCC derivați de dihidropiridină produc o activare simpatică reflexă; toți derivații (cu excepția amlodipinei și a felodipinei) pot prezenta efecte inotrop negative.
- **Verapamil** scade ritmul cardiac, scade conducerea atrio-ventriculară și produce un efect inotrop negativ, care poate precipita insuficiența cardiacă la pacienții cu rezervă cardiacă limitată. **Diltiazem** scade conducerea atrio-ventriculară și ritmul cardiac, într-o mai mică măsură decât verapamilul.
- Diltiazem și verapamil pot produce tulburări de conducere cardiacă, precum bradicardie, bloc atrio-ventricular și insuficiență cardiacă. Ambele pot produce anorexie, greață, edeme periferice și hipotensiune. Verapamil poate determina constipație la aproximativ 8% dintre pacienți.
- Dihidropiridinele produc creșterea reflexă a ritmului cardiac, un efect mediat de baroreceptori, din cauza efectelor vasodilatatoare periferice. Dihidropiridinele nu scad conducerea atrio-ventriculară nefiind eficiente pentru tratamentul tahiaritmiilor supraventriculare.
- Nifedipina cu durată scurtă de acțiune poate produce, rareori, creșterea frecvenței, a intensității și a duratei anginei, asociată cu hipotensiune acută. Acest efect poate fi evitat prin utilizarea formulărilor de nifedipină cu eliberare susținută sau a altor dihidropiridine. Alte efecte adverse ale dihidropiridinelor sunt amețeala, înroșirea feței, cefaleea, hiperplazia gingivală și edemele periferice.

Diuretice

- **Tiazidele** reprezintă clasa preferată de diuretice și sunt considerate o opțiune terapeutică de primă linie pentru majoritatea pacienților hipertensivi.
- **Diureticele de ansă** sunt mult mai potente în inducerea diurezei, însă nu sunt antihipertensivele ideale, cu excepția cazului în care este necesară și reducerea edemelor. Diureticele de ansă sunt preferate tiazidelor la pacienții cu BRC la care rata de filtrare glomerulară este mai mică de 30 ml/min/1,73 m^2, mai ales când sunt prezente și edeme.
- **Diureticele economisitoare de potasiu** sunt antihipertensive cu eficacitate redusă în monoterapie și furnizează un efect adițional minim atunci când sunt asociate cu tiazidele sau cu diureticele de ansă. Se utilizează în principal în asociere cu alte diuretice pentru a contracara pierderea de potasiu.
- **Antagoniștii aldosteronului (spironolactona** și **eplerenona)** sunt, de asemenea, diuretice economisitoare de potasiu, dar sunt antihipertensive mai potente, cu un debut lent al acțiunii (până la 6 săptămâni pentru spironolactonă).
- Pe termen scurt, diureticele scad tensiunea arterială prin producerea diurezei. Reducerea volumului plasmatic și a volumului-bătaie, asociată cu diureza, scade debitul cardiac și TA. Scăderea inițială a debitului cardiac provoacă o creștere compensatorie a rezistenței vasculare periferice. În tratament cronic, volumul extracelular și volumul plasmatic revin aproape de valorile avute înainte de instituirea tratamentului, iar rezistența vasculară periferică scade sub valoarea de bază. Rezistența vasculară periferică redusă este responsabilă de efectul hipotensiv pe termen lung. Tiazidele mobilizează, de asemenea, sodiul și apa din pereții arteriolari, ceea ce poate contribui la scăderea rezistenței vasculare periferice și la scăderea TA.
- Atunci când diureticele se asociază cu alte antihipertensive, se observă, de obicei, apariția unui efect hipotensiv adițional, datorită mecanismelor diferite de acțiune. Mai mult decât atât, multe antihipertensive non-diuretice determină retenția sodiului și a apei, care poate fi contracarată prin utilizarea diureticelor.

- Efectele adverse ale tiazidelor includ hipopotasemie, hipomagneziemie, hipercalcemie, hiperuricemie, hiperglicemie, dislipidemie și disfuncții sexuale. Diureticele de ansă au mai puține efecte asupra lipidelor serice și a glicemiei, însă produc hipopotasemie mai intensă și, uneori, hipocalcemie.
- Hipopotasemia și hipomagneziemia pot conduce la aritmii cardiace, în special la pacienții care utilizează digoxină, la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă și la cei cu boală cardiacă ischemică. Tratamentul cu doze mici (de ex., 25 mg hidroclorotiazidă sau 12,5 mg clortalidonă zilnic) determină dezechilibre electrolitice minime.
- Diureticele economisitoare de potasiu pot determina hiperpotasemie, în special la pacienții cu BRC sau diabet și la pacienții care fac tratament concomitent cu IECA, BRA, inhibitori direcți ai reninei sau suplimente cu potasiu. Eplerenona prezintă un risc crescut de hiperpotasemie și este contraindicată la pacienții cu afectare a funcției renale sau cu diabet de tip 2 cu proteinurie. Spironolactona poate determina ginecomastie până la cel mult 10% dintre pacienți; această reacție adversă apare rar la eplerenonă.

β-Blocante

- β-Blocantele sunt considerate antihipertensive de primă linie numai atunci când se utilizează în tratamentul anumitor afecțiuni specifice (de ex., post IM și boală arterială coronariană). Mecanismul lor antihipertensiv poate implica scăderea debitului cardiac prin acțiunile cronotrop negativă și inotrop negativă asupra inimii și prin inhibarea secreției de renină de la nivel renal.
- **Atenolol**, **betaxolol**, **bisoprolol**, **metoprolol** și **nebivolol** sunt cardioselective la doze mici și au afinitate mai mare pentru receptorii β_1 decât pentru receptorii β_2. Drept urmare, există un risc mai mic de producere a bronhospasmului și a vasoconstricției, fiind mult mai sigure decât β-blocantele neselective la pacienții cu astm, bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC), diabet sau boală arterială periferică. Cardioselectivitatea este dependentă de doză și se pierde la doze mari.
- **Acebutolol**, **carteolol** și **pindolol** prezintă activitate simpatomimetică intrinsecă sau activitate de agoniști parțiali ai receptorilor β. Atunci când tonusul simpatic este scăzut, cum ar fi în momentele de repaus, receptorii β sunt parțial stimulați, astfel încât frecvența cardiacă de repaus, debitul cardiac și fluxul sanguin periferic nu scad atunci când receptorii sunt blocați. Teoretic, aceste medicamente ar putea fi avantajoase la pacienții cu insuficiență cardiacă sau bradicardie sinusală. Din nefericire, ele nu reduc evenimentele CV la fel de eficient ca celelalte β-blocante și pot crește riscul după IM sau în cazul pacienților cu risc crescut de boală coronariană. Din această cauză, β-blocantele cu acțiune simpatomimetică intrinsecă sunt rar folosite.
- **Atenolol** și **nadolol** prezintă timp de înjumătățire relativ lung și se excretă renal, fiind necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență renală. Deși timpul de înjumătățire al altor β-blocante este mai mic, administrarea în doză unică zilnică poate fi suficientă.
- Efectele adverse cardiace includ bradicardie, tulburări de conducere atrio-ventriculară și IC acută. Blocarea receptorilor β_2 în mușchii netezi arteriolari poate determina răcirea extremităților și poate agrava boala arterială periferică sau sindromul Raynaud, din cauza scăderii fluxului sanguin periferic. Creșterea lipidelor serice și a glicemiei par a fi tranzitorii și fără importanță clinică.
- Întreruperea bruscă a terapiei cu β-blocante poate provoca angină instabilă, IM sau chiar decesul pacienților cu boală coronariană. În cazul pacienților fără afecțiuni cardiace, întreruperea bruscă a β-blocantelor poate fi asociată cu tahicardie, transpirații și cu stare generală de rău, pe lângă creșterea TA. Din aceste motive, dozele ar trebui întotdeauna reduse treptat în decurs de 1 sau 2 săptămâni înainte de oprirea tratamentului.

Blocante ale receptorilor α_1

- **Prazosin**, **terazosin** și **doxazosin** sunt blocante selective ale receptorilor α_1, inhibând acțiunea catecolaminelor în celulele mușchilor netezi din vasele periferice, cu producerea vasodilatației și scăderea TA.
- Fenomenul primei doze, caracterizat prin hipotensiune ortostatică însoțită de amețeală sau slăbiciune trecătoare, palpitații sau chiar sincopă, se poate produce în decurs de 1 până la 3 ore de la prima doză sau la creșterea ulterioară a dozelor. Pacientul ar trebui să-și administreze prima doză (și primele doze ulterioare mărite) la culcare. Ocazional, hipotensiunea ortostatică și amețeala pot persista și în administrare cronică.

- Pot produce retenție de sodiu și apă; aceste medicamente sunt mult mai eficiente atunci când sunt administrate în asociere cu o tiazidă pentru a menține efectul antihipertensiv și pentru a reduce la minimum edemele.
- Deoarece doxazosin (și probabil alte blocante ale receptorilor α_1) pare să nu fie la fel de eficace ca alte tratamente pentru prevenția evenimentelor CV, ar trebui considerat de rezervă, ca alternativă în situații speciale, cum ar fi hiperplazia benignă de prostată. Atunci când sunt utilizate pentru scăderea tensiunii arteriale în astfel de cazuri, ar trebui să fie asociate cu antihipertensive de primă linie.

Inhibitor direct al reninei

- **Aliskiren** blochează sistemul renină-angiotensină-aldosteron în prima etapă a activării, rezultând o scădere a activității reninei plasmatice și a tensiunii arteriale. Scăderea TA este comparabilă cu cea produsă de IECA, BRA sau BCC. Aliskiren este aprobat ca monoterapie sau în asociere cu alte medicamente. Nu trebuie utilizat în asociere cu un IECA sau BRA, din cauza riscului crescut de efecte adverse, fără o reducere suplimentară a evenimentelor CV. Aliskiren reprezintă o terapie alternativă din cauza lipsei studiilor pe termen lung pentru evaluarea reducerii evenimentelor CV și a costului ridicat, comparativ cu alte medicamente pentru care sunt disponibile mai multe date.
- Multe dintre avertizările și reacțiile adverse prezente la IECA și BRA se aplică și la aliskiren. Este contraindicat în sarcină din cauza efectelor teratogene cunoscute.

Agoniști α_2 centrali

- **Clonidina, guanabenz, guanfacina** și **metildopa** scad TA, în principal, prin stimularea receptorilor α_2 adrenergici din creier, ceea ce determină scăderea stimulării simpatice a centrului vasomotor și creșterea tonusului vagal. Stimularea receptorilor α_2 presinaptici periferici poate contribui la scăderea tonusului simpatic. Consecutiv, pot avea loc scăderea frecvenței cardiace, a debitului cardiac, a rezistenței periferice totale, a activității reninei plasmatice și a reflexelor baroreceptorilor.
- Utilizarea cronică determină retenție de sodiu și apă. Alte reacții adverse includ depresie, hipotensiune ortostatică, amețeală și efecte anticolinergice.
- Întreruperea bruscă a administrării bruscă poate determina hipertensiune de rebound, probabil din cauza creșterii compensatorii a eliberării de noradrenalină, care are loc după oprirea stimulării receptorilor α presinaptici.
- Metildopa poate produce rar hepatită sau anemie hemolitică. Ocazional, poate să apară o creștere tranzitorie a transaminazelor hepatice. Tratamentul trebuie întrerupt dacă apar creșteri persistente ale valorilor testelor funcționale hepatice, care pot anticipa debutul unei hepatite fulminate, amenințătoare de viață. Anemia hemolitică pozitivă la testul Coombs se produce rar, iar 20% dintre pacienți pot prezenta test Coombs direct pozitiv fără anemie. Din aceste motive, metildopa are utilizare limitată, cu excepția HTA în sarcină.

Rezerpina

- **Rezerpina** golește veziculele de noradrenalină din terminațiile nervoase simpatice și blochează transportul noradrenalinei în vezicule. Atunci când nervul este stimulat, se eliberează cantități mai reduse de noradrenalină în fanta sinaptică decât în mod obișnuit, ceea ce determină scăderea tonusului simpatic, cu scăderea rezistenței vasculare periferice și a TA.
- Rezerpina are un timp de înjumătățire lung, ceea ce permite o administrare unică zilnică, dar pot fi necesare 2 până la 6 săptămâni înainte de a obține efectul antihipertensiv maxim.
- Rezerpina poate determina o retenție semnificativă de sodiu și apă, fiind indicată administrarea concomitentă cu un diuretic tiazidic.
- Inhibarea puternică a activității simpatice de către rezerpină determină o activitate parasimpatică, care este responsabilă de reacțiile adverse, precum congestia nazală, creșterea secreției gastrice acide, diareea și bradicardia. Apariția depresiei dependente de doză poate fi prevenită prin utilizarea unei doze zilnice care să nu depășească 0,25 mg.

Vasodilatatoare arteriale directe

- **Hidralazina** și **minoxidilul** produc relaxarea directă a mușchilor netezi arteriolari. Activarea

compensatorie a reflexelor baroreceptorilor determină un control simpatic crescut al centrului vasomotor, crescând astfel ritmul cardiac, debitul cardiac și eliberarea de renină. Prin urmare, eficacitatea antihipertensivă a vasodilatatoarelor directe scade în timp, dacă nu se administrează concomitent un simpatolitic și un diuretic.

- În cazul pacienților care utilizează aceste medicamente pe termen lung, ar trebui să se administreze inițial un diuretic tiazidic și un β-blocant. Diureticul reduce retenția de sodiu și de apă. Vasodilatatoarele directe pot precipita angina în cazul pacienților cu boală arterială coronariană preexistentă, efect care poate fi evitat prin inhibarea mecanismului reflex al baroreceptorilor cu un β-blocant. BCC nondihidropiridinice pot fi utilizate ca o alternativă a β-blocantelor, la pacienții la care acestea sunt contraindicate.
- Hidralazina poate cauza un sindrom de tip lupus, efect dependent de doză, reversibil, care apare mai frecvent la acetilatorii lenți. Reacțiile de tip lupus pot fi evitate, de obicei, prin utilizarea unor doze zilnice mai mici de 200 mg. Din cauza efectelor adverse, hidralazina are o utilizare limitată în managementul hipertensiunii arteriale cronice.
- Minoxidilul este un vasodilatator mai potent decât hidralazina și astfel, creșterea compensatorie a ritmului, a debitului cardiac, a eliberării reninei și a retenției de sodiu sunt mai severe. Din cauza retenției semnificative de apă, un diuretic de ansă este mai eficace decât unul tiazidic în cazul pacienților tratați cu minoxidil. Hipertricoza reversibilă de la nivelul feței, brațelor, spatelui și pieptului poate fi deranjantă. Minoxidil este un medicament de rezervă pentru hipertensiunea foarte greu de controlat și pentru pacienții la care se impune administrare de hidralazină și au prezentat lupusul indus medicamentos.

INDICAȚII SPECIFICE

- Șase indicații specifice reprezintă comorbidități pentru care datele din studiile clinice susțin utilizarea anumitor clase de antihipertensive pentru a trata atât hipertensiunea, cât și indicația specifică (a se vedea **Fig. 10–2**).

Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă (ICFEr)

- Farmacoterapia standard este reprezentată de trei sau patru medicamente: IECA sau BRA plus terapie diuretică, urmată de adăugarea unui β-blocant cu eficacitate bazată pe dovezi (de ex., bisoprolol, carvedilol și metoprolol succinat) și posibil un antagonist al receptorilor aldosteronului.
- Se începe cu un IECA sau cu un BRA în doze mici, pentru a evita hipotensiunea ortostatică din cauza nivelului crescut de renină din IC.
- Diureticele determină ameliorarea simptomatică a edemelor prin producerea diurezei. Diureticele de ansă sunt necesare adesea, mai ales pentru pacienții cu IC avansată.
- Terapia cu β-blocante este adecvată pentru reducerea riscului de spitalizare și deces în ICFEr și este o componentă a terapiei standard. Din cauza riscului de a exacerba IC, β-blocantele trebuie administrate inițial în doze mici, care se cresc treptat până la doza maximă tolerată. Bisoprololul, carvedilolul și metoprololul succinat cu eliberare susținută sunt singurele β-blocante cu beneficii dovedite în ICFEr, aprobate de FDA (*Food and Drug Administration*).
- După implementarea unei terapii triple standard, poate fi luat în considerare un antagonist al aldosteronului (spironolactonă și eplerenonă)

Post-infarct miocardic

- Sunt recomandate β-blocantele (fără efect simpatomimetic intrinsec) și IECA (sau BRA). β-Blocantele reduc stimularea cardiacă adrenergică și reduc riscul unui IM ulterior sau riscul de moarte cardiacă subită. IECA îmbunătățesc funcția cardiacă și reduc evenimentele cardiovasculare după IM. Aceste două clase de medicamente, în primul rând β-blocantele, sunt de primă alegere post-infarct miocardic.

Boala arterială coronariană

- β-Blocantele (fără efect simpatomimetic intrinsec) reprezintă terapia de primă linie în boala coronariană stabilă; reduc TA și scad consumul și nevoia de oxigen a miocardului. BCC cu durată lungă de acțiune (nondihidropiridine, precum diltiazem și verapamil) pot fi utilizate ca alternative sau în asociere (dihidropiridine) cu β-blocante în boala coronariană stabilă. Odată ce simptomele ischemiei sunt controlate cu β-blocante și/sau BCC, alte antihipertensive (de ex.,

IECA sau BRA) pot fi adăugate pentru o reducere suplimentară a riscului CV. Diureticele tiazidice pot fi adăugate ulterior pentru a reduce suplimentar TA și consecutiv, riscul CV.
- Pentru sindromul coronarian acut, terapia de primă linie include un β-blocant și un IECA (sau BRA); asocierea scade TA, controlează ischemia acută și reduce riscul CV.

Diabetul zaharat

- Toți pacienții cu diabet și hipertensiune trebuie tratați cu un IECA sau BRA. Ambele clase asigură nefroprotecție și reduc riscul CV.
- BCC sunt cele mai potrivite medicamente de asociat pentru controlul TA la pacienții cu diabet. Asocierea IECA și BCC este mai eficace pentru reducerea evenimentelor CV, comparativ cu asocierea IECA și diuretic tiazidic.
- Se recomandă adăugarea unui diuretic tiazidic pentru scăderea TA și pentru asigurarea unei reduceri suplimentare a riscului CV.
- β-Blocantele, similar cu cu BCC, pot fi asociate pentru controlul TA la pacienții cu diabet. De asemenea, ele ar trebui utilizate pentru a trata și alte indicații specifice (de ex., post-IM). Totuși, pot masca simptomele hipoglicemiei (tremor, tahicardie și palpitații, dar nu transpirația) la pacienții strict controlați, pot întârzia recuperarea după hipoglicemie și pot determina creșteri ale TA din cauza vasoconstricției provocate de stimularea neantagonizată a receptorului β în timpul fazei de recuperare după hipoglicemie. Totuși, chiar și cu aceste potențiale riscuri, β-blocantele pot fi utilizate în siguranță la pacienții cu diabet.

Boala renală cronică

- Pe lângă faptul că reduc TA, IECA și BRA reduc presiunea intraglomerulară, ceea ce poate încetini ulterior evoluția BRC.
- Terapia se inițiază cu doze mici și se evaluează creatinina serică la scurt timp după începerea terapiei, pentru a reduce la minimum riscul de scăderi bruște și severe ale TA, care ar putea precipita insuficiența renală acută.

Prevenirea accidentului vascular recurent

- Un diuretic tiazidic, fie în monoterapie, fie în asociere cu un IECA, este recomandat pentru pacienții cu istoric de accident vascular sau cu accident ischemic tranzitoriu. Instituirea terapiei cu medicamente antihipertensive trebuie făcută numai dacă pacienții au fost stabilizați după un eveniment acut cerebrovascular.

POPULAȚII SPECIALE

Vârstnici

- Pacienții în vârstă pot prezenta fie hipertensiune sistolică izolată, fie creșteri concomitente ale TAS și TAD. Morbiditatea și mortalitatea CV sunt mai frecvent asociate cu valoarea TAS decât cu cea a TAD, la pacienții cu vârsta ≥50 ani.
- Diureticele, IECA și BRA aduc beneficii semnificative și pot fi utilizate în siguranță la vârstnici, însă terapia trebuie inițiată cu doze mai mici decât cele uzuale.

Copii și adolescenți

- Hipertensiunea secundară este mai comună la copii și adolescenți decât la adulți. Managementul medical sau chirurgical al afecțiunii de bază determină, de obicei, normalizarea TA.
- Tratamentul nefarmacologic (în special scăderea în greutate la copiii obezi) reprezintă fundamentul terapiei hipertensiunii primare.
- IECA, BRA, β-blocantele, BCC și diureticele tiazidice sunt acceptate ca posibile terapii.
- IECA, BRA și inhibitorii direcți ai reninei sunt contraindicați la fetele active sexual, din cauza potențialului efect teratogen.

Sarcină

- *Preeclampsia* este definită ca hipertensiune (mai mult de 2 episoade la distanță de cel puțin 4 ore cu valori ale TA ≥140/90 mmHg, după săptămâna 20 de sarcină sau ≥160/110 mmHg confirmată într-un interval scurt) în asociere cu trombocitopenie, afectarea funcției hepatice, apariția insuficienței renale, a edemului pulmonar sau cu debut de tulburări cerebrale sau

vizuale. Poate conduce la complicații care pot pune viața în pericol, atât a mamei, cât și a fătului.
- *Eclampsia*, debutul atacurilor convulsive la o femeie cu preeclampsie, reprezintă o urgență medicală.
- Tratamentul definitiv al preeclampsiei este nașterea, declanșarea prematură a travaliului fiind indicată dacă se anticipează sau este clar prezentă eclampsia. În alte situații, managementul constă în restrângerea activității, repaus la pat și monitorizare atentă. Restricția de sare sau alte măsuri care reduc volumul sanguin trebuie evitate. Antihipertensivele sunt utilizate înainte de inducerea travaliului dacă TAD este mai mare de 105 mmHg, cu o țintă a valorii TAD cuprinsă între 95 și 105 mmHg. De obicei, este utilizată hidralazina, administrată iv.; labetalolul iv. este, de asemenea, eficient.
- *Hipertensiunea cronică* este hipertensiunea care precede sarcina. Labetalol, nifedipină sau metildopa sunt recomandate ca terapie de primă linie datorită profilelor de siguranță favorabile. β-Blocantele (altele decât atenolol) și BCC pot reprezenta alternative. IECA, BRA și inhibitorul direct al reninei aliskiren sunt contraindicate în sarcină.

Afro-americani

- Hipertensiunea arterială este mult mai frecventă și mult mai severă la afro-americani față de celelalte rase. S-au raportat diferențe privind homeostazia electrolitică, rata de filtrare glomerulară, excreția de sodiu și mecanismele de transport privind activitatea reninei plasmatice și răspunsul TA la creșterea volumului plasmatic. Afro-americanii tind să aibă un tip de hipertensiune cu nivel scăzut de renină.
- BCC și tiazidele sunt cele mai eficiente în cazul pacienților afro-americani. Răspunsul antihipertensiv crește semnificativ atunci când oricare dintre cele două clase se asociază cu un β-blocant, IECA sau BRA.
- În cazul indicațiilor specifice ar trebui utilizate medicamentele recomandate, chiar dacă efectul antihipertensiv poate să nu fie atât de intens precum cel al altor clase (de ex., un β-blocant este utilizat ca primă linie pentru controlul TA la afro-americani post-infarct miocardic).

Boală pulmonară și boală arterială periferică (BAP)

- Cu toate că β-blocantele (în special cele neselective) au fost în general evitate la pacienții hipertensivi cu astm sau BPOC, din cauza temerii de inducere a bronhospasmului, datele sugerează că β-blocantele cardioselective pot fi utilizate în siguranță. Prin urmare, β-blocantele cardioselective ar trebui utilizate în cazul indicațiilor specifice (de ex., post-IM, boală arterială coronariană sau IC) la pacienții cu boli caracterizate prin hiper-reactivitatea căilor respiratorii.
- BAP este considerată o formă non-coronariană de boală vasculară aterosclerotică. Teoretic, β-blocantele pot fi problematice, din cauza posibilității de reducere a fluxului sanguin periferic, secundară stimulării neantagonizate a receptorilor alfa, cu producerea vasoconstricției. Aceasta ar putea fi diminuată prin utilizarea unui β-blocant cu proprietăți α-blocante (de ex., carvedilol). Cu toate acestea, β-blocantele nu sunt contraindicate în BAP și nu au indus pacienților tulburări de mers.

URGENȚE HIPERTENSIVE ȘI URGENȚE HIPERTENSIVE IMEDIATE

- **Urgențele hipertensive** sunt controlate prin ajustarea terapiei de întreținere, asociind un alt antihipertensiv și/sau crescând dozele terapiei în curs.
- Una dintre opțiunile terapeutice ar putea fi administrarea orală a unui medicament cu durată scurtă de acțiune (**captopril**, **clonidină** sau **labetalol**), urmată de monitorizare atentă, timp de câteva ore, pentru a se asigura o scădere treptată a TA.

✓ Doza orală de captopril de 25–50 mg poate fi administrată la intervale de 1–2 ore. Debutul acțiunii are loc după 15–30 de minute de la administrare.

✓ Pentru tratamentul hipertensiunii de rebound după întreruperea bruscă a clonidinei, se administrează 0,2 mg inițial, urmate de 0,2 mg la fiecare oră, până când TAD scade sub 110 mmHg sau până când s-a administrat o doză totală de 0,7 mg; o doză unică ar putea fi suficientă.

✓ Labetalolul poate fi administrat în doză de 200–400 mg, urmată de o doză suplimentară la fiecare 2–3 ore.

- **Urgențele hipertensive imediate** necesită o scădere urgentă a TA, pentru a limita apariția sau progresia afectării organelor țintă. Scopul nu este reducerea TA sub 140/90 mmHg; în schimb, ținta inițială este reducerea TA medii cu până la 25% din valoare în decurs de minute sau ore. După stabilizare, TA poate fi redusă la 160/100–110 mmHg pe parcursul următoarelor 2–6 ore. Scăderi bruște ale TA pot provoca ischemie sau infarct la nivelul organelor țintă. Dacă

TABEL 10–4 Antihipertensive injectabile pentru tratamentul urgențelor hipertensive imediate

Medicament	Doză	Debut (min)	Durată (min)	Reacții adverse
Clevidipină	1–2 mg/h (32 mg/h max)	2–4	5–15	Cefalee, greață, tahicardie, hipertrigliceridemie
Enalaprilat	1,25–5 mg iv. la 6 h	15–30	360–720	Scădere bruscă a TA la pacienții cu renină crescută; răspuns variabil
Esmolol clorhidrat	250–500 µg/kg/min iv. bolus, apoi 50–100 µg/kg/min perfuzie iv.; se poate repeta administrarea în bolus după 5 min sau se crește rata perfuziei la 300 µg/min	1–2	10–20	Hipotensiune, greață, astm, bloc cardiac de grad I, insuficiență cardiacă
Fenoldopam mesilat	0,1–0,3 µg/kg/min perfuzie iv.	<5	30	Tahicardie, cefalee, greață, înroșirea feței
Hidralazină clorhidrat	12–20 mg iv. 10–50 mg im.	10–20 20–30	60–240 240–360	Tahicardie, înroșirea feței, cefalee, vărsături, agravarea anginei
Labetalol clorhidrat	20–80 mg iv. bolus la 10 min; 0,5–2 mg/min perfuzie iv.	5–10	180–360	Vărsături, senzație de furnicături la nivelul scalpului, amețeli, bronhoconstricție, greață, bloc cardiac, hipotensiune ortostatică
Nicardipina clorhidrat	5–15 mg/h iv.	5–10	15–30; poate depăși 240	Tahicardie, cefalee, înroșirea feței, flebită locală
Nitroglicerină	5–100 µg/min perfuzie iv.	2–5	5–10	Cefalee, vărsături, methemoglobinemie, toleranță la utilizarea prelungită
Nitroprusiat de sodiu	0,25–10 µg/kg/min perfuzie iv. (necesită un sistem special de administrare)	Imediată	1–2	Greață, vărsături, spasme musculare, transpirații, intoxicație cu tiocianat sau cianură

(TA, tensiune arterială; im., intramuscular; iv., intravenos)

reducerea TA este bine tolerată, se poate încerca o scădere suplimentară treptată, către valorile țintă, după 24–48 ore.

✓ În majoritatea cazurilor, nitroprusiatul este medicamentul de primă alegere pentru controlul minut cu minut al TA. Se administrează, de obicei, sub formă de perfuzie iv. continuă, cu rata de 0,25–10 µg/kg/min. Instalarea acțiunii hipotensive este imediată și dispare după 1–2 minute de la încetarea administrării. Atunci când este necesară continuarea perfuziei mai mult de 72 ore, se măsoară nivelul de tiocianat seric, iar dacă acesta depășește 12 mg/dl (~2,0 mmol/l), se întrerupe administrarea. Riscul toxicității tiocianatului este crescut la pacienții cu funcția renală alterată. Alte reacții adverse posibile sunt: greață, vărsături, spasme musculare și transpirații.

✓ Dozele și efectele adverse ale medicamentelor parenterale utilizate în urgențele majore hipertensive sunt prezentate în **Tabelul 10–4**.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Se vor evalua modificările TA după 2–4 săptămâni de la inițierea sau modificarea terapiei medicamentoase. După atingerea valorilor țintă, monitorizarea TA se va face la interval de 3–6 luni, atunci când nu există semne sau simptome de afectare acută a organelor țintă. Se recomandă o evaluare mai frecventă la pacienții cu istoric de control redus, de non-aderență, de afectare progresivă a organelor țintă, precum și la cei care prezintă reacții adverse la medicamente.
- Auto-măsurarea TA sau monitorizarea automată în ambulatoriu a TA pot fi utile pentru asigurarea unui control eficient pe 24 ore. Aceste metode sunt în prezent recomandate doar în cazul unor situații particulare, cum ar fi suspiciunea de „hipertensiune de halat alb".
- Se vor monitoriza pacienții pentru a detecta semnele și simptomele complicațiilor progresive asociate cu hipertensiunea. Se va stabili cu atenție istoricul pacientului pentru durere în piept (sau presiune), palpitații, amețeală, dispnee, ortopnee, cefalee, tulburări de vedere apărute brusc, slăbiciune pe o singură parte a corpului, vorbire neclară sau pierderea echilibrului.
- Se vor monitoriza periodic modificările la nivelul fundului de ochi, prin examen oftalmologic, hipertrofia ventriculară stângă pe ECG, proteinuria și modificările funcției renale.
- Se vor monitoriza reacțiile adverse ale medicamentelor timp de 2–4 săptămâni după administrarea unui nou medicament sau în cazul creșterii dozelor, apoi la fiecare 6–12 luni pentru pacienții stabili. În cazul pacienților care utilizează antagoniști ai aldosteronului, se evaluează concentrația de potasiu și funcția renală în primele 3 zile și, din nou, după o săptămână de la inițierea terapiei, pentru a detecta o posibilă hiperpotasemie.
- Se va evalua regulat aderența pacienților la tratament. Vor fi adresate întrebări pentru a evalua schimbările privind percepția stării generale de sănătate, nivelul de energie, starea fizică și satisfacția generală legată de tratament.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 13, „Hypertension", autori Joseph J. Saseen și Eric J. MacLaughlin, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Boala cardiacă ischemică

CAPITOLUL 11

- *Boala cardiacă ischemică* (BCI) se definește ca deficit de oxigen și flux sanguin scăzut sau absent la nivelul miocardului, ca rezultat al îngustării sau obstrucției arterelor coronare. Se poate prezenta ca sindrom coronarian acut (SCA), care include angina instabilă și infarctul miocardic (IM) fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau cu supradenivelare de segment ST (STEMI), angină cronică stabilă de efort, ischemie asimptomatică, angină microvasculară sau ischemie ca urmare a spasmului arterial coronarian (angina variantă sau Prinzmetal). Acest capitol este dedicat BCI stabile.

FIZIOPATOLOGIE

- Angina pectorală rezultă, de obicei, ca urmare a creșterii necesarului de oxigen al miocardului (*myocardial oxigen demand* – MVO_2), în contextul unei scăderi constante a aportului de oxigen la nivelul miocardului din cauza plăcii aterosclerotice.
- Determinanții majori ai MVO_2 sunt frecvența cardiacă (FC), contractilitatea și tensiunea intramiocardică în timpul sistolei. Dublarea valorii oricăruia dintre acești parametri impune o creștere cu 50% a fluxului coronarian pentru a asigura necesarul miocardului.
- Produsul ritm-presiune, sau produsul dublu (PD), este produsul dintre frecvența cardiacă (FC) și tensiunea arterială sistolică (TAS): PD = FC × TAS. Reprezintă o modalitate comună și neinvazivă de măsurare a MVO_2, dar prezintă și limitări.
- Placa aterosclerotică coronariană se dezvoltă, de obicei, la nivelul vaselor epicardice mai mari (R_1 sau vase de conductanță), care în mod normal opun puțină rezistență fluxului sanguin miocardic. Pe măsură ce placa crește și lumenul vasului afectat se îngustează, acesta începe să opună rezistență considerabilă fluxului sanguin. Vasele endocardice mai mici (R_2 sau vase de rezistență) opun cea mai crescută rezistență curgerii sângelui în arterele coronare normale și au capacitatea de a se contracta și dilata pentru a menține fluxul sanguin adecvat necesarului metabolic al miocardului (fenomen cunoscut ca autoreglare). Ca urmare, plăcile coronariene, care ocupă mai puțin de 50% până la 70% din diametrul lumenului vascular produc rar ischemie sau angină. Totuși, plăcile mai mici au un nucleu bogat în lipide și o capsulă fibroasă subțire și sunt predispuse ruperii, cu producerea trombozei acute. Când diametrul lumenului vaselor epicardice este redus cu 70% sau mai mult, vasele endocardice sunt dilatate la maximum, rezerva de flux coronarian este epuizată, și chiar un efort de nivel scăzut poate avea ca rezultat deficit de flux sanguin, cu ischemie miocardică și, deseori, angină. Când stenoza epicardică depășește 90%, rezerva de flux endocardic este complet epuizată în repaus (fenomen cunoscut ca stenoză critică).
- Când stenoza coronariană depășește 70%, episoadele ischemice duc la formarea de factori de creștere (de ex., factorul de creștere a endoteliului vascular și factorul de creștere fibroblastic) care, împreună cu vasodilatatoarele endogene (de ex., oxidul nitric și prostaciclinele), determină creșterea diametrului vaselor colaterale native (arteriogeneză) pentru a menține perfuzia. Se pot dezvolta, de asemenea, noi vase colaterale (angiogeneză).
- Inflamația are, de asemenea, un rol în BCI; macrofagele și limfocitele T produc citokine, chemokine și factori de creștere care activează celulele endoteliale, cresc vasoreactivitatea și determină proliferarea celulelor mușchilor netezi vasculari. Proteina C-reactivă poate fi crescută și se corelează cu evenimente adverse cardiovasculare.
- La unii pacienți, plăcile de aterom determină o reducere fixă a aportului de oxigen, fiind prezentă, de asemenea, o reducere tranzitorie a fluxului coronarian, ca urmare a spasmului arterial care apare în zona plăcii. De obicei, spasmul arterial este cauzat de afectarea endotelială indusă de placa de aterom. Simptomele pacientului depind de gradul de obstrucție fixă și de nivelul modificărilor dinamice ale tonusului arterial. Simptomele ischemice caracteristice se pot modifica în contextul variației intensității spasmului arterial în anumite condiții (fenomen cunoscut ca *angină stabilă cu prag variabil*). Episoadele ischemice pot fi mai frecvente dimineața (datorită ritmului circadian al eliberării vasoconstrictoarelor) și pot fi precipitate de expunerea la frig și de stresul emoțional sau mental.

- Pacienții cu *angină variantă (Prinzmetal)* nu prezintă de obicei plăci de aterom care să obstrueze coronarele, însă apare reducerea semnificativă a aportului de oxigen la nivel miocardic, ca urmare a spasmului arterial din vasele epicardice.

TABLOU CLINIC

- În general, pacienții acuză durere în piept, precipitată de efort sau activități de rutină, care este descrisă drept senzație de strângere, strivire, greutate sau presiune în piept. Poate fi și mai vagă, fiind descrisă ca amorțeală sau arsură în piept. Localizarea este substernală și poate iradia în umărul și brațul drept sau stâng (de obicei în stângul), gât, spate sau abdomen. Simptomele ischemice pot fi asociate cu diaforeză, greață, vărsături și dispnee. Durerea toracică durează, în general, de la 5 până la 20 de minute și este ameliorată, de obicei, prin repaus sau administrare sublinguală de nitroglicerină.
- Unii pacienți (în special femeile și persoanele în vârstă) prezintă durere toracică atipică, caracterizată prin disconfort epigastric, intoleranță la efort, dispnee și oboseală excesivă. Pacienții cu diabet zaharat pot resimți mai puțin durerea din cauza neuropatiei.
- Pacienții cu angină variantă (Prinzmetal) sunt de obicei mai tineri, pot prezenta durere toracică în repaus, adesea dimineața, și pot prezenta o supradenivelare a segmentului ST.

DIAGNOSTIC

- Se realizează istoricul medical pentru a identifica tipul și severitatea durerii toracice, factorii favorizanți, localizarea, durata, iradierea durerii și răspunsul la nitroglicerină sau la repaus. Durerea toracică ischemică este asemănătoare cu durerea de cauză non-cardiacă, diagnosticul durerii anginoase fiind dificil de stabilit doar pe baza istoricului medical.
- Se evaluează factorii de risc nemodificabili pentru boala arterială coronariană (BAC): vârsta, sexul și istoricul familial de ateroscleroză la rudele de gradul I (debut al bolii la bărbați înainte de 55 de ani și la femei înainte de 65 de ani). Se identifică prezența factorilor de risc modificabili ai BAC: hipertensiune arterială, diabet zaharat, dislipidemie și fumat.
- Concluziile examenului fizic sunt de obicei nespecifice, dar pacienții care au un episod ischemic pot prezenta tahicardie, diaforeză, dificultăți de respirație și greață. Alte constatări legate de factorii de risc ai BAC pot include tensiune arterială (TA) crescută și zgomotul 4 cardiac, care reflectă hipertensiunea pe termen lung. În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă, mai pot apărea raluri pulmonare, deplasarea șocului apexian sau zgomotul 3 cardiac.
- Electrocardiograma de repaus este normală la cel puțin jumătate dintre pacienții cu angină care nu se confruntă cu ischemie acută. Aproximativ 50% dintre pacienți dezvoltă modificări ischemice ale undelor ST-T în timpul unui episod de angină pectorală, care pot fi observate pe ECG în timpul unui test de efort fizic. Pacienților care nu suportă testul de efort li se poate efectua testul de stres indus farmacologic cu adenozină, dipiridamol sau dobutamină.
- Angiografia coronariană este cel mai precis test pentru confirmarea bolii arteriale coronariene, dar este invazivă și necesită acces arterial.
- Concentrațiile troponinei cardiace nu sunt crescute în mod obișnuit în BCI.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: un obiectiv principal al terapiei este eliminarea completă (sau aproape completă) a durerii anginoase toracice și revenirea la activitățile normale. Obiectivele pe termen lung sunt încetinirea progresiei aterosclerozei și prevenirea complicațiilor, precum infarctul miocardic (IM), insuficiența cardiacă, accidentul vascular cerebral și decesul.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- Modificarea factorilor de risc reprezintă principala abordare nemedicamentoasă pentru prevenția primară și secundară a BAC. Modificările stilului de viață includ: activitate fizică zilnică, controlul greutății corporale, dietă (reducerea consumului de grăsimi saturate la <7% din totalul caloriilor, de acizi grași trans la <1% din totalul caloriilor și de colesterol la <200 mg/zi), renunțarea la fumat, intervenții psihologice și limitarea consumului de alcool.

- Opțiunile chirurgicale de revascularizare, pentru anumiți pacienți, includ bypass-ul aorto-coronarian (*coronary artery bypass grafting* – CABG) sau intervenția coronariană percutanată (*percutaneous coronary intervention* – PCI) cu sau fără montarea unui stent.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

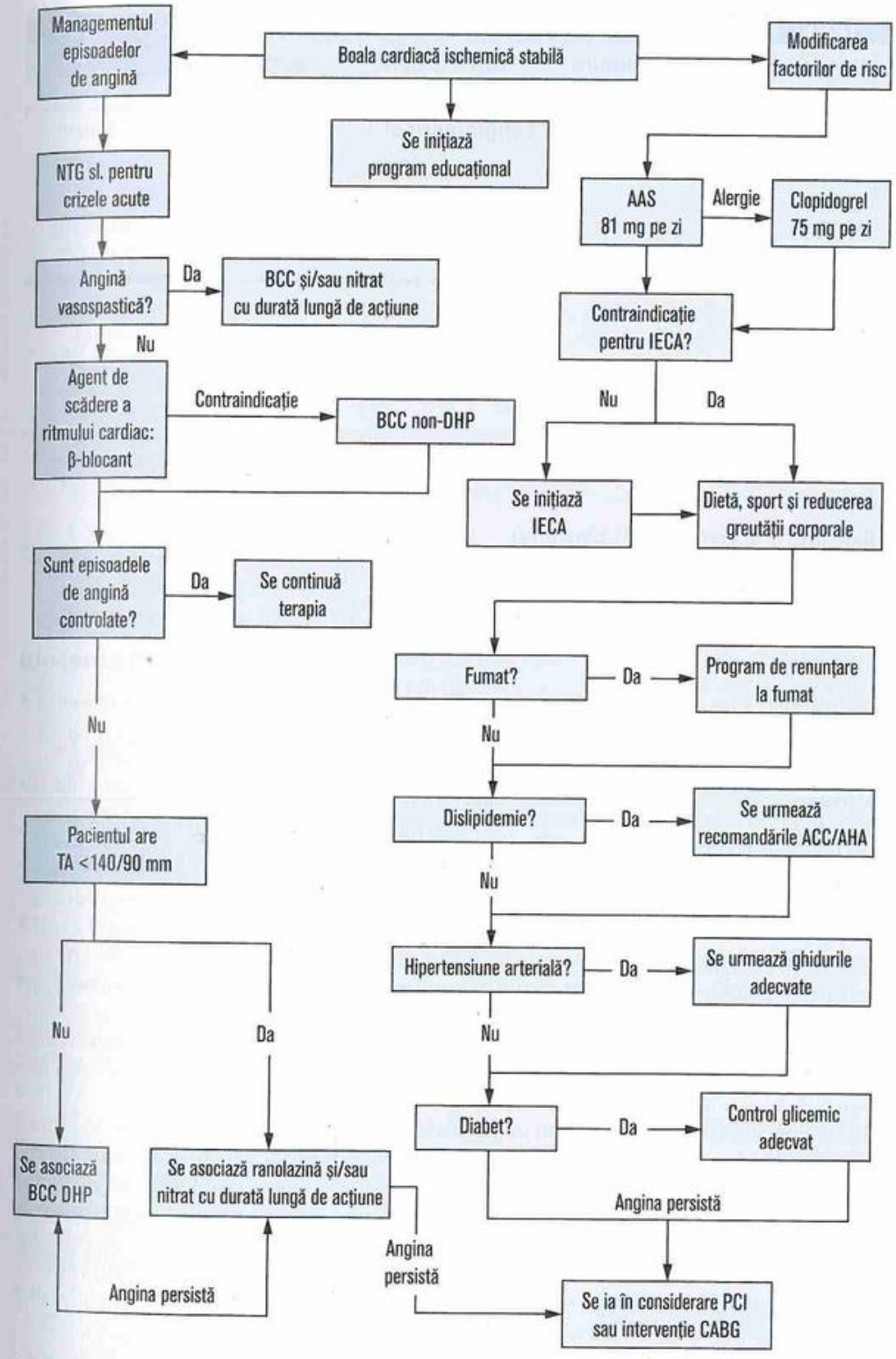
- Terapia medicamentoasă recomandată de ghiduri (*guideline-directed medical therapy* – GDMT) reduce rata mortalității și a IM similar terapiei prin revascularizare. Cele mai recente recomandări ale *American College of Cardiology* (ACC)/*American Heart Association* (AHA) pentru managementul BCI stabile au fost publicate în 2012.
- **Figura 11–1** reprezintă un algoritm realizat de ACC/AHA, care conține recomandări bazate pe dovezi privind tratamentul medicamentos.
- Pentru abordările farmacologice ale modificării factorilor de risc se recomandă consultarea ghidurilor de tratament sau a Capitolului 16 din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Ediția a zecea, *Stable Ischemic Heart Disease*, care includ următoarele recomandări:
  - ✓ Dislipidemie: Se folosesc doze medii sau mari de statine, în lipsa unor contraindicații sau a reacțiilor adverse, pe lângă schimbarea stilului de viață. Pentru pacienții cu intoleranță la statine, se pot folosi sechestranți ai acizilor biliari sau niacina, singuri sau în combinație.
  - ✓ Tensiune arterială: Dacă TA este 140/90 mmHg sau mai mare, se instituie terapie medicamentoasă în același timp cu schimbarea stilului de viață sau după ce acesta a fost deja modificat.
  - ✓ Diabet zaharat: Se recomandă farmacoterapie pentru atingerea valorii HbA1C țintă.

Terapie antiplachetară

- Acidul acetilsalicilic (AAS) blochează aproape complet activitatea ciclooxigenazei-1 (COX-1) și producerea ulterioară de tromboxan A2, ceea ce conduce la reducerea activării și agregării plachetelor pe durata lor de viață. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) pot interfera cu efectul antiplachetar al AAS, atunci când se administrează împreună, din cauza competiției pentru situsurile de legare la nivelul COX-1. Ghidurile ACC/AHA conțin următoarele recomandări pentru BCI stabilă:
  - ✓ **AAS** 75 mg până la 162 mg pe zi, administrat pe perioadă nelimitată în absența contraindicațiilor.
  - ✓ **Clopidogrel** 75 mg pe zi este o alternativă pentru pacienții care nu pot utiliza AAS din cauza alergiei sau a intoleranței. Unele studii au sugerat că la pacienții care primesc un inhibitor de pompă de protoni (în special omeprazol), clopidogrelul are o activitate antiplachetară redusă din cauza inhibării unor izoenzime ale citocromului P450, implicate în conversia clopidogrelului la forma sa activă. Cu toate acestea, alte studii nu consideră această interacțiune ca fiind una cu semnificație clinică.
  - ✓ Asocierea între AAS (75–162 mg pe zi) și clopidogrel 75 mg pe zi poate fi justificată în cazul anumitor pacienți cu risc ridicat.
  - ✓ Terapia cu dipiridamol nu este recomandată.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocanți ai receptorilor angiotensinei

- În contextul BCI stabile, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) pot stabiliza placa coronariană, pot restabili sau îmbunătăți funcția endotelială, pot inhiba creșterea celulelor musculare netede vasculare, pot scădea migrarea macrofagelor și probabil au activitate antioxidantă. Cu toate acestea, nu s-a demonstrat că IECA ameliorează ischemia simptomatică. Două studii au demonstrat reducerea mortalității de cauză cardiovasculară, a IM sau accidentului vascular cerebral comparativ cu placebo, la pacienții cu risc crescut pentru astfel de evenimente, însă un al treilea studiu nu a evidențiat aceste beneficii. Ghidurile ACC/AHA pentru BCI stabilă recomandă următoarele strategii:
  - ✓ Utilizarea IECA la pacienții care au și hipertensiune arterială, diabet zaharat, disfuncție ventriculară stângă (cu fracția de ejecție 40% sau mai puțin) sau boală renală cronică, cu excepția cazului în care sunt contraindicați.



(AAS, acid acetilsalicilic; ACC/AHA, Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii; ECA, enzima de conversie a angiotensinei; CABG, bypass arterial coronarian; BCC, blocanți ai canalelor de calciu; DHP, dihidropiridină; NTG, nitroglicerină; PCI, intervenție coronariană percutanată; sl., sublingual)

FIGURA 11–1. Algoritm pentru tratamentul cardiopatiei ischemice stabile (recomandări ale ghidurilor terapeutice)

TABEL 11–1 Medicamentele și modul de administrare în boala cardiacă ischemică stabilă

Clase terapeutice și denumire comună internațională	Doze uzuale[a]
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei	
Captopril	6,25–50 mg de 3 ori pe zi
Enalapril	2,5–40 mg pe zi fracționate în 1–2 doze
Fosinopril	10–80 mg pe zi fracționate în 1–2 doze
Lisinopril	2,5–40 mg o dată pe zi
Perindopril	4–8 mg o dată pe zi
Quinapril	5–20 mg de 2 ori pe zi
Ramipril	2,5–10 mg pe zi fracționate în 1–2 doze
Trandolapril	1–4 mg o dată pe zi
Blocanți ai receptorilor angiotensinei	
Candesartan	4–32 mg o dată pe zi
Valsartan	80–320 mg pe zi fracționate în 1–2 doze
Telmisartan	20–80 mg o dată pe zi
Blocante β-adrenergice (β-blocante)	
Atenolol[b]	25–200 mg o dată pe zi
Betaxolol[b]	5–20 mg o dată pe zi
Bisoprolol[b]	2,5–10 mg o dată pe zi
Carvedilol[c]	3,125–25 mg de 2 ori pe zi
Carvedilol fosfat[c]	10–80 mg o dată pe zi
Labetalol[c]	100–400 mg de 2 ori pe zi
Metoprolol[b]	50–200 mg de 2 ori pe zi (o dată pe zi pentru formulările cu eliberare prelungită)
Nadolol[d]	40–120 mg o dată pe zi
Propranolol[d]	20–120 mg de 2 ori pe zi (60–240 mg o dată pe zi pentru formulările cu durată lungă de acțiune)
Timolol[d]	10–20 mg de 2 ori pe zi
Blocante ale canalelor de calciu nondihidropiridinice	
Diltiazem, cu eliberare prelungită	120–360 mg o dată pe zi
Verapamil, cu eliberare prelungită	180–480 mg o dată pe zi
Blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice	
Amlodipina	5–10 mg o dată pe zi
Felodipina	5–10 mg o dată pe zi
Nifedipina, cu eliberare prelungită	30–90 mg o dată pe zi
Nicardipina	20–40 mg de 3 ori pe zi
Nitrați	
Nitroglicerină, capsule cu eliberare prelungită	2,5 mg de 3 ori pe zi inițial, cu creșterea dozei în funcție de simptome și toleranță; se asigură un interval de 10–12 ore în care nu se administrează nitrați
Isosorbid dinitrat comprimate	5–20 mg de 2 până la 3 ori pe zi, cu un interval zilnic în care nu se administrează nitrați de cel puțin 14 ore (de ex., o doză la 7 am, una la prânz și una la 5 pm)
Isosorbid dinitrat capsule cu eliberare lentă	40 mg de 2 ori pe zi, cu un interval zilnic în care nu se administrează nitrați de cel puțin 18 ore (de ex., o doză la 8 am și una la 2 pm)
Isosorbid mononitrat comprimate	5–20 mg de 2 ori pe zi inițial, cu creșterea dozei în funcție de simptome și toleranță; dozele ar trebui administrate la un interval de 7 ore (de ex., la 8 am și la 3 pm)

(continuare)

TABEL 11–1 **Medicamentele și modul de administrare în boala cardiacă ischemică stabilă *(continuare)***

Clase terapeutice și denumire comună internațională	Doze uzuale[a]
Isosorbid mononitrat comprimate cu eliberare prelungită	30–120 mg o dată pe zi
Nitroglicerină sistem transdermic cu eliberare prelungită	0,2–0,8 mg/h, timp de 12–14 ore, pauză 10–12 ore

[a]Se consultă informațiile oficiale de prescriere. În cazul pacienților cu disfuncție renală sau hepatică, se ajustează doza inițială și doza de întreținere pentru toți reprezentanții, conform rezumatului caracteristicilor produsului aprobat de FDA (*Food and Drug Administration*).
[b]Relativ β_1-selective (selectivitatea se pierde la doze mari).
[c]Blochează receptorii α_1, β_1, și β_2.
[d]Neselectiv (blochează atât receptori β_1, cât și receptorii β_2).
(Informații preluate din DiDomenico RJ, Cavallari L. Ischemic heart disease. In: Chisholm-Burns MA, et al., eds. Pharmacotherapy Principles & Practice, 4th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2016).

✓ Blocanții receptorilor angiotensinei (BRA) sunt recomandați pentru aceleași categorii de pacienți, dacă aceștia nu tolerează IECA. Combinația dintre IECA și BRA nu este justificată.
✓ Dozele uzuale pentru IECA și BRA în BCI stabilă sunt prezentate în **Tabelul 11–1**.

Blocante β-adrenergice

- β-Blocantele inhibă competitiv efectele catecolaminelor neuronale și circulante asupra receptorilor β-adrenergici. Blocarea receptorilor β_1 din inimă și rinichi reduce RC, contractilitatea și TA, scăzând astfel MVO_2.
- β-Blocantele ar trebui prescrise ca terapie inițială pentru reducerea simptomelor în cazul pacienților cu BCI stabilă. Scopul inițial este reducerea ritmului cardiac în stare de repaus până la cea mai mică valoare pe care pacientul o poate tolera, dar peste 60 de bătăi pe minut. Dacă monoterapia inițială este ineficientă, β-blocantele pot fi asociate cu blocante ale canalelor de calciu sau nitrați cu durată lungă de acțiune.
- După IM sau sindrom coronarian acut, terapia cu β-blocante trebuie inițiată și continuată timp de trei ani, la pacienții cu funcție normală a ventriculului stâng (VS).
- β-Blocantele care pot fi utilizate la pacienții cu disfuncții ale VS (fracție de ejecție cu valori mai mici sau egale cu 40%) și insuficiență cardiacă sau IM sunt doar carvedilol, metoprolol succinat și bisoprolol; acestea trebuie administrate pacienților cu BCI, cu excepția cazurilor în care sunt contraindicate.
- Alegerea unui anumit agent depinde de prezența comorbidităților, a preferințelor privind frecvența de administrare și de cost. În cazul pacienților cu boală pulmonară obstructivă cronică, boală arterială periferică, diabet, dislipidemie sau disfuncție sexuală sunt preferați reprezentanții β_1-selectivi. Medicamentele cu efecte α_1-blocante și β-blocante sunt eficiente în BCI, dar agenții care au activitate simpatomimetică intrinsecă asigură o reducere mică, aproape absentă a ritmului cardiac în stare de repaus și nu sunt preferate, excepție făcând, poate, pacienții cu boală arterială periferică sau dislipidemie.
- Reacțiile adverse frecvente includ bradicardie, hipotensiune arterială, bloc atrio-ventricular, tulburări ale metabolismului glucidic, modificarea nivelurilor lipidelor serice (creșterea tranzitorie a trigliceridelor, reducerea HDL-colesterol și nicio modificare asupra valorii LDL-colesterolului), oboseală, depresie, insomnie și stare generală de rău. β-Blocantele sunt contraindicate pacienților cu bradicardie preexistentă, hipotensiune, bloc atrio-ventricular de grad 2 și 3, astm, boală arterială periferică severă, disfuncții ale ventriculului stâng, asociate cu instabilitate hemodinamică și diabet asociat cu episoade hipoglicemice frecvente.
- Dacă terapia cu un β-blocant trebuie întreruptă, dozele ar trebui scăzute treptat, pe parcursul a 2–3 săptămâni, pentru a preveni întreruperea bruscă, care poate crește semnificativ valoarea MVO_2 și poate induce ischemie sau chiar IM din cauza fenomenului de up-regulation a receptorilor β din miocard.
- A se vedea **Tabelul 11–1** pentru intervalul dozelor uzuale ale β-blocantelor în BCI stabilă.

Blocante ale canalelor de calciu

- BCC modulează intrarea calciului în miocard, mușchii netezi vasculari și alte țesuturi, ceea ce reduce concentrația citosolică de calciu responsabil pentru activarea complexului actină-miozină și contracția mușchilor netezi vasculari și miocardici. Toate BCC reduc valoarea MVO_2 ca urmare a reducerii tensiunii în peretele ventricular secundar scăderii presiunii arteriale și (într-o măsură mai mică) a contractilității.
- BCC sau nitrații cu durată lungă de acțiune ar trebui prescrișI pentru ameliorarea simptomelor atunci când β-blocantele sunt contraindicate sau produc reacții adverse care nu pot fi tolerate.
- Dihidropiridinele (**nifedipina, amlodipina, isradipina** și **felodipina**) acționează în primul rând la nivelul țesutului neted vascular, având efect mai scăzut asupra miocardului. Aceste medicamente produc o reducere minimă a contractilității și fie nu modifică, fie cresc RC ca urmare a tahicardiei reflexe consecutive dilatației arteriale. Nifedipina afectează mai intens ventriculul stâng comparativ cu amlodipina și felodipina. Agenții cu durată scurtă de acțiune nu ar trebui folosiți din cauza riscului crescut de producere a tahicardiei reflexe. Alte reacții adverse ale BCC sunt hipotensiunea, cefaleea, hiperplazia gingivală și edemul periferic. Deși majoritatea BCC sunt contraindicate în insuficiența cardiacă sistolică, amlodipina și felodipina sunt considerate opțiuni sigure în cazul acestor pacienți.
- BCC nondihidropiridinice (**verapamil** și **diltiazem**) acționează în special la nivelul miocardului și au efecte minime la nivelul musculaturii netede vasculare. Ele reduc RC și contractilitatea și scad toate componentele MVO_2. Terapia inițială pentru controlul simptomelor cu BCC nondihidropiridinice cu durată lungă de acțiune poate reprezenta o alternativă rezonabilă la terapia cu β-blocante. Reacțiile adverse frecvente ale acestor BCC includ bradicardia, hipotensiunea, blocul AV și simptomele de deprimare a VS. Acești agenți ar trebui evitați la pacienții cu disfuncție a VS (mai ales dacă se administrează și terapie β-blocantă), din cauza efectului inotrop negativ. Verapamil poate provoca constipație semnificativă la până la 8% dintre pacienți. Verapamil și diltiazem inhibă clearance-ul unor medicamente care sunt substrat pentru izoenzima 3A4 a citocromului P450, precum carbamazepina, ciclosporina, lovastatina, simvastatina și benzodiazepinele. Verapamil, și într-o măsură mai mică diltiazem, inhibă transportul membranar al medicamentelor mediat de glicoproteina-P, ceea ce poate determina creșterea concentrațiilor serice de digoxină și ciclosporină. Verapamil scade, de asemenea, clearance-ul digoxinei. Medicamentele care induc izoenzimele 3A4 pot reduce eficacitatea tuturor BCC.
- A se vedea **Tabelul 11–1** pentru intervalele uzuale de dozare ale BCC în BCI stabilă.

Nitrați organici

- Nitrații cresc concentrațiile de guanozin monofosfat ciclic în endoteliul vascular, conducând la reducerea calciului citoplasmatic și la vasodilatație. Vasodilatația se produce, în principal, în teritoriul venos, ceea ce determină reducerea presarcinii, a tensiunii peretelui miocardic și a MVO_2. Odată cu creșterea dozelor crește vasodilatația arterială și riscul de producere a tahicardiei reflexe, care contracarează unele dintre beneficiile antianginoase. Acest efect poate fi atenuat prin terapia concomitentă cu β-blocante. Nitrații produc, de asemenea, vasodilatație la nivelul vaselor epicardice stenozate și la nivelul vaselor colaterale intracoronariene, crescând aportul de oxigen la miocardul ischemic.
- Toți pacienții trebuie să aibă la îndemână nitroglicerină (NTG) comprimate sublinguale (sl.) de 0,3 sau 0,4 mg sau spray pentru a trata episoadele acute de angină. Ameliorarea apare de obicei în 5 minute de la administrare.
- Nitrații sl. pot fi, de asemenea, utilizați pentru profilaxia episoadelor acute dacă se administrează cu 2 până la 5 minute înainte de activitățile cunoscute a produce angină pectorală; protecția poate dura până la 30 de minute în cazul NTG sl. și până la 1 oră pentru isosorbid dinitrat sl. (ISDN).
- Nitrații cu durată lungă de acțiune (sau BCC) ar trebui prescrișI pentru ameliorarea simptomelor când β-blocantele sunt contraindicate sau produc reacții adverse greu de tolerat. Pentru utilizare acută și cronică sunt disponibile diverse forme farmaceutice cu nitrați. (**Tabelul 11–1**).
- Plasturii transdermici și isosorbid mononitratul (ISMN) sunt prescrișI, cel mai frecvent, pentru prevenirea pe termen lung a episoadelor de angină pectorală. ISDN este, de asemenea, eficient, dar regimul cu trei administrări zilnice presupune câte o doză la fiecare 4–5 ore, în timpul zilei, pentru a asigura un interval fără nitrați. Utilizarea cronică a nitraților trebuie să includă o perioadă de 10 până la 14 ore fără nitrat în fiecare zi, pentru a reduce toleranța la

nitrați. Deoarece această abordare expune pacientul riscului de episoade anginoase, intervalul liber este de obicei asigurat în timpul nopții, pe durata somnului, când pacientul are un MVO_2 redus. Formulările cu ISMN cu eliberare prelungită se administrează de două ori pe zi la un interval de 7 ore (de ex., 7:00 am și 2:00 pm). Este disponibil un produs cu ISMN cu eliberare prelungită, care se administrează o dată pe zi, asigurând 12 ore de expunere la nitrat, urmate de un interval de 12 ore fără nitrați. Plasturii transdermici cu NTG sunt de obicei prescriși cu „administrare dimineața, îndepărtare după-amiaza", dar este necesar să li se ofere pacienților informații precise privind momentul aplicării și momentul îndepărtării plasturelui.

- Nitrații nu ar trebui utilizați în mod obișnuit ca monoterapie în BCI stabilă din cauza lipsei de protecție antianginoasă în timpul intervalului fără nitrați, a lipsei protecției împotriva evenimentelor ischemice din timpul nopții (de ritm circadian) și potențialului de tahicardie reflexă. Tratamentul concomitent cu β-blocante sau diltiazem poate preveni ischemia de rebound pe durata intervalului liber de nitrați.
- Reacțiile adverse frecvente, asociate cu administrarea nitraților, sunt cefaleea, înroșirea feței, greața, hipotensiunea posturală și sincopa. Împotriva cefaleei se poate folosi paracetamol și, de obicei, se remite după aproximativ două săptămâni de terapie continuă. Plasturele transdermic cu NTG poate provoca eritem și inflamație a pielii. Inițierea terapiei cu doze mai mici și/sau rotirea locului de aplicare pot reduce reacțiile adverse ale nitroglicerinei administrată transdermic.
- A se vedea **Tabelul 11-1** pentru dozele uzuale de nitrați în BCI stabilă.

Ranolazină

- Ranolazina reduce episoadele ischemice prin inhibarea selectivă a curentului tardiv de sodiu (I_{Na}), care reduce concentrația intracelulară de sodiu și îmbunătățește funcția și perfuzia miocardului. Nu influențează RC, TA, inotropismul și nu crește fluxul sanguin coronarian.
- Ranolazina (Ranexa) este eficientă în monoterapie pentru ameliorarea simptomelor anginei, dar se recomandă numai dacă pacienții nu pot tolera medicamentele tradiționale, din cauza reacțiilor adverse hemodinamice sau de altă natură. Deoarece nu afectează substanțial RC și TA, este recomandată ca terapie adjuvantă pentru pacienții care ating RC și TA țintă, dar încă prezintă simptome de angină de efort, pentru pacienții la care nu se pot atinge aceste obiective hemodinamice din cauza reacțiilor adverse și pentru pacienții care utilizează dozele maxime de medicamente tradiționale, dar încă prezintă simptome de angină pectorală.
- Doza inițială de ranolazină este de 500 mg de două ori pe zi, cu posibilitatea creșterii la 1 000 mg de două ori pe zi în următoarele 1–2 săptămâni, dacă este tolerată. Poate fi asociată cu un β-blocant, în cazul ineficacității monoterapiei inițiale cu β-blocante.
- Reacțiile adverse includ constipație, greață, amețeală și cefalee. Ranolazina poate prelungi intervalul QTc și trebuie utilizată cu prudență în cazul pacienților care fac tratament concomitent cu medicamente care prelungesc intervalul QTc.
- Este contraindicată administrarea concomitentă a ranolazinei cu inhibitori potenți ai CYP3A4 și ai glicoproteinei-P (ketoconazol, itraconazol, inhibitorii de protează, claritromicina și nefazodona) sau cu inductori puternici ai CYP3A4 și ai glicoproteinei-P (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, rifampicină, rifabutină, rifapentină, sunătoare), din cauza creșterii, respectiv scăderii semnificative a concentrațiilor plasmatice ale ranolazinei. Inhibitorii moderați ai CYP3A4 (de ex., diltiazem, verapamil, eritromicină și fluconazol) pot fi utilizați în asociere cu ranolazina, dar doza maximă a acesteia nu ar trebui să depășească 500 mg de două ori pe zi.

TRATAMENTUL ANGINEI CU PRAG VARIABIL ȘI AL ANGINEI PRINZMETAL

- În cazul pacienților cu angină cu prag variabil, obiectivul farmacoterapiei vizează reducerea spasmului arterial. Majoritatea episoadelor acute răspund adecvat la administrarea sl. a NTG.
- În terapia cronică sunt eficace atât BCC, cât și nitrații. BCC pot fi preferate deoarece necesită administrare mai puțin frecventă. Nifedipina, verapamilul și diltiazemul prezintă eficacitate similară, în monoterapie, pentru managementul inițial al spasmului arterial; pentru optimizarea răspunsului este necesară creșterea treptată a dozelor. În cazul ineficacității monoterapiei cu BCC, se pot asocia nitrați.

- β-Blocantele nu reprezintă o terapie adecvată pentru spasmul arterial, deoarece pot induce vasoconstricție coronariană și prelungirea ischemiei.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Ameliorarea simptomelor poate fi evaluată prin numărul de episoade anginoase, utilizarea NTG sl. pe parcursul unei săptămâni și creșterea capacității de efort sau a duratei efortului până la apariția anginei.
- Utilizarea statinelor pentru dislipidemie, atingerea obiectivelor în privința TA și a HbA1C, modificarea stilului de viață, prin renunțare la fumat, scădere ponderală și exerciții fizice regulate reprezintă obiective importante.
- Odată asigurată terapia medicamentoasă optimă, se așteaptă ameliorarea simptomelor în 2–4 săptămâni și menținerea acestora sub control, atât timp cât boala este stabilă.
- Poate fi necesară evaluarea pacienților la fiecare 1–2 luni până la atingerea obiectivelor țintă și ulterior la fiecare 6–12 luni.
- Pentru standardizarea evaluării simptomelor pot fi utilizate sisteme de gradare, cum ar fi Chestionarul Seattle pentru angină *(Seattle Angina Questionnaire)*, Scala de Activitate Specifică (*Specific Activity Index*) și Sistemul de Clasificare al *Canadian Cardiovascular Society*.
- Dacă starea pacientului este bună, nu sunt necesare alte investigații. Deși poate fi repetat testul de toleranță la efort, cu sau fără investigații imagistice cardiace, pentru evaluarea obiectivă a controlului episoadelor ischemice, metoda se aplică rareori, din cauza costurilor suplimentare pe care le implică.
- Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse la medicamente, cum ar fi cefaleea și amețelile în cazul nitraților, oboseala și starea de epuizare în cazul β-blocantelor, edemele periferice, constipația și amețelile în cazul BCC.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 16, „Stable Ischemic Heart Disease", autor Paul P. Dobesh, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 12

Șocul

- *Șocul* este o stare acută determinată de perfuzarea inadecvată a organelor vitale, potențial letală în absența terapiei adecvate. Șocul este caracterizat prin presiune arterială sistolică (TAS) mai mică de 90 mmHg sau o reducere cu cel puțin 40 mmHg față de valoarea inițială, cu hipoperfuzie tisulară în ciuda terapiei cu lichide.

FIZIOPATOLOGIE

- Șocul are ca rezultat incapacitatea sistemului circulator de a furniza suficient oxigen (O_2) țesuturilor, în ciuda consumului normal sau redus de O_2. Șocul poate fi cauzat de un deficit de volum intravascular (șoc hipovolemic), insuficiența pompei miocardice (șoc cardiogen) sau vasodilatație periferică (șoc septic, anafilactic sau neurogen).
- Șocul hipovolemic este caracterizat printr-un deficit acut de volum intravascular, ca urmare a pierderilor externe sau a redistribuirii interne a apei extracelulare. Șocul hipovolemic poate fi precipitat de hemoragie, arsuri, traumatisme, intervenții chirurgicale, obstrucție intestinală și deshidratare ca urmare a pierderii considerabile și nesesizate de lichide, administrării exagerate de diuretice, vărsăturilor sau diareii severe. Hipovolemia relativă, care conduce la șoc hipovolemic, apare în timpul vasodilatației puternice care însoțește anafilaxia, sepsisul și șocul neurogen.
- Scăderea presiunii arteriale (PA) este compensată prin creșterea activității simpatice, prin activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și de alți factori care stimulează vasoconstricția periferică. Vasoconstricția compensatorie redistribuie sângele de la piele, mușchi scheletici, rinichi și tract gastrointestinal (GI) spre organele vitale (de ex., inimă și creier) în încercarea de a menține oxigenarea, nutriția și funcția organelor.
- Acidoza lactică severă se dezvoltă adesea secundar ischemiei tisulare și determină vasodilatație localizată, care alterează în continuare starea cardiovasculară afectată.

TABLOU CLINIC

- Pacienții cu șoc hipovolemic pot prezenta sete, anxietate, slăbiciune, vertij, amețeală, debit urinar scăzut și urină de culoare galben-închis.
- Semnele hipovolemiei severe includ tahicardie (>120 bătăi/min), tahipnee (>30 respirații/min), hipotensiune arterială (TAS <90 mmHg), modificări ale statusului mental sau pierderea conștienței, agitație și temperatura corpului normală sau scăzută (în absența infecției) cu extremități reci și umplere capilară scăzută.
- Concentrațiile serice ale sodiului și ale clorului sunt, de obicei, crescute în contextul depleției acute de volum. Raportul dintre azotul ureic sanguin (*blood urea nitrogen* – BUN):creatinină poate fi crescut inițial, dar creatinina crește în contextul disfuncției renale. Acidoza metabolică determină un deficit bazic și concentrații ridicate de lactat, cu scăderea bicarbonatului și a pH-ului.
- Hemoleucograma prezintă valori fiziologice în absența infecției. În șocul hemoragic, valorile eritrocitelor, ale hemoglobinei și ale hematocritului vor scădea.
- Debitul urinar este redus la mai puțin de 0,5 până la 1 ml/h. Odată cu depleția mai severă de volum, disfuncția altor organe poate fi reflectată în testele de laborator (de ex., nivelurile crescute ale transaminazelor serice pe fondul disfuncției hepatice).

DIAGNOSTIC ȘI MONITORIZARE

- Monitorizarea neinvazivă și invazivă (**Tabelul 12–1**) și evaluarea istoricului medical, tabloul clinic și rezultatele testelor de laborator sunt importante în stabilirea diagnosticului și evaluarea mecanismelor responsabile de apariția șocului. Rezultatele semnificative includ hipotensiune arterială (TAS <90 mmHg), index cardiac redus (IC <2,2 l/min/m^2), tahicardie (frecvența cardiacă >100 bătăi/min) și debit urinar scăzut (<20 ml/h).

TABEL 12-1 Parametri de monitorizare hemodinamică și a transportului de oxigen

Parametru	Valori normale[a]
Presiunea arterială (sistolică/diastolică)	100–130/70–85 mmHg
Presiunea arterială medie (PAM)	80–100 mmHg
Presiunea arterială pulmonară (PAP)	25/10 mmHg
Presiunea arterială pulmonară medie (PAPM)	12–15 mmHg
Presiunea venoasă centrală (PVC)	8–12 mmHg
Presiunea arterială pulmonară de ocluzie (PAPO)	12–15 mmHg
Frecvența cardiacă (FC)	60–80 bătăi/min
Debitul cardiac (DC)	4–7 l/min
Indexul cardiac (IC)	2,8–3,6 l/min/m^2
Indicele volum-bătaie (IVB)	30–50 ml/m^2
Indicele de rezistență vasculară sistemică (IRVS)	1300–2100 dyne · s/m^2 · cm^5
Indicele de rezistență vasculară pulmonară (IRVP)	45–225 dyne · s/m^2 · cm^5
Saturația în oxigen a sângelui arterial (SaO_2)	97% (interval, 95%–100%)
Saturația în oxigen a sângelui venos amestecat (SvO_2)	70%–75%
Cantitatea de oxigen arterial (CaO_2)	20,1 vol% (interval, 19–21)
Cantitatea de oxigen în sângele venos amestecat (CvO_2)	15,5 vol% (interval, 11,5–16,5)
Diferența de cantitate de oxigen arterial-venos ($C[a\text{-}v]O_2$)	5 vol% (interval, 4–6)
Indicele de consum de oxigen (VO_2)	131 ml/min/m^2 (interval, 100–180)
Indicele de aport de oxigen (Do_2)	578 ml/min/m^2 (interval, 370–730)
Raportul de extracție a oxigenului (RO_2E)	25% (interval, 22–30)
pH-ul la nivelul mucoaselor (pHi)	7,40 (interval, 7,35–7,45)
Index (I)	Parametru indexat pe suprafața corporală

[a]Valorile normale pot să nu coincidă cu valorile necesare pentru a optimiza managementul unui pacient în stare critică.

- Cateterul pulmonar arterial (Swan-Ganz) poate fi utilizat pentru a determina presiunea venoasă centrală (PVC), presiunea arterială pulmonară (PAP), debitul cardiac (DC) și presiunea arterială pulmonară de ocluzie (PAPO).
- Funcția renală poate fi evaluată grosier prin măsurarea la fiecare oră a debitului urinar, dar estimarea clearance-ului creatininei pe baza valorilor creatininei serice izolate, poate fi inexactă. Perfuzia renală scăzută și eliberarea de aldosteron determină retenția de sodiu și, prin urmare, niveluri scăzute de sodiu urinar (<3 mEq/l).
- La indivizii sănătoși, consumul de O_2 (Vo_2) este dependent de aportul de O_2 (Do_2) până la un anumit nivel critic (dependența de fluxul Vo_2). În acest moment, cerințele tisulare de O_2 au fost satisfăcute, iar creșteri ulterioare ale Do_2 nu vor modifica Vo_2 (independența de fluxul Vo_2). Cu toate acestea, studiile care au inclus pacienți în stare critică arată o relație de dependență continuă, patologică între Vo_2 și Do_2. Acești parametri indexați sunt calculați ca:

$$Do_2 = IC \times (Cao_2) \text{ și } Vo_2 = IC \times (Cao_2 - Cvo_2)$$

unde IC = indexul cardiac, Cao_2 = cantitatea de oxigen arterial determinat de concentrația de hemoglobină și SaO_2, iar Cvo_2 = cantitatea de oxigen venos amestecat, determinat de concentrația de hemoglobină și Svo_2.

- Raportul Vo_2:Do_2 (raportul de extracţie a O_2) poate fi utilizat pentru evaluarea perfuziei adecvate şi a răspunsului metabolic. Pacienţii în cazul cărora Vo_2 creşte atunci când Do_2 este crescut, prezintă un prognostic mai bun. Cu toate acestea, valori scăzute ale Vo_2 şi ale raportului de extracţie a O_2 indică o utilizare deficitară a O_2 şi sunt asociate cu mortalitate crescută.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: obiectivul în timpul resuscitării din şoc este de a atinge şi menţine presiunea arterială medie (PAM) în mod constant peste 65 mmHg, asigurând în acelaşi timp perfuzia adecvată a organelor vitale. Obiectivele finale sunt de a preveni progresia bolii cu leziuni ulterioare ale organelor şi, dacă este posibil, de a trata disfuncţiile deja apărute.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

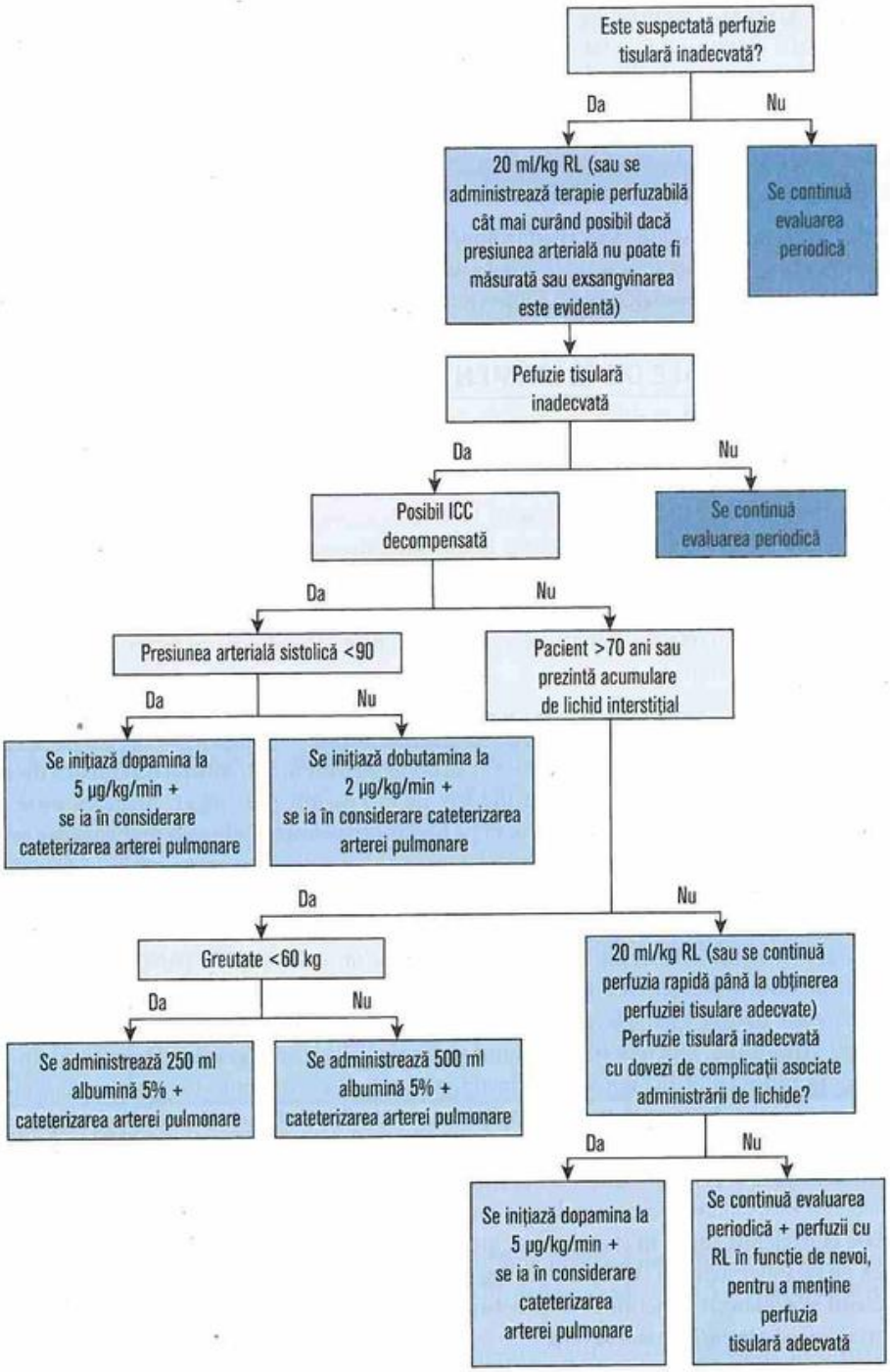
- **Figurile 12–1** şi **12–2** conţin algoritmi pentru managementul acut şi continuu al adulţilor cu hipovolemie.
- Se iniţiază oxigenoterapie la primele semne de şoc, începând cu 4 până la 6 l/min prin canulă nazală sau 6 până la 10 l/min prin mască facială.
- Pentru a menţine volemia, resuscitarea lichidiană este esenţială (a se vedea secţiunea următoare). Dacă prin administrarea de fluide nu se ating obiectivele dorite, este necesar suportul farmacologic cu medicamente inotrop pozitive şi vasoactive.
- Măsurile complementare de îngrijire includ evaluarea şi gestionarea durerii, a anxietăţii, a agitaţiei şi a delirului.

RESUSCITAREA LICHIDIANĂ ÎN ŞOCUL HIPOVOLEMIC

- *Cristaloizii:* Soluţiile cristaloide izotonice (sau aproape izotonice) (**soluţia de clorură de sodiu 0,9%** sau **soluţia Ringer lactat**) sunt fluidele de elecţie utilizate iniţial. Alegerea între serul fiziologic şi soluţia Ringer lactat se bazează pe preferinţele clinicianului sau preocupările privind efectele adverse. Cristaloizii pot fi administraţi rapid şi uşor, sunt compatibili cu majoritatea medicamentelor şi au cost redus. Dezavantajele lor includ necesitatea de a utiliza volume mari de lichide şi posibilitatea ca prin diluţie, presiunea oncotică/coloidosmotică să ducă la edem pulmonar. Soluţiile cristaloide sunt administrate cu un debit de 500 până la 2 000 ml/h, în funcţie de severitatea deficitului, gradul de pierdere continuă de fluide şi toleranţa la volumul perfuziei. De obicei, 2 până la 4 litri de soluţie refac volumul intravascular.
- *Coloizii:* **Albumina, hidroxietil-amidonul** şi **dextranul** prezintă avantajul teoretic al timpului de retenţie intravasculară prelungit, comparativ cu soluţiile cristaloide. Cu toate acestea, coloizii sunt scumpi şi au fost asociaţi cu supraîncărcare lichidiană, disfuncţie renală şi sângerare. În 2013, *Food and Drug Administration* (FDA) din SUA a analizat date provenind din studii randomizate, meta-analize şi studii observaţionale şi a concluzionat că hidroxietil-amidonul este asociat cu mortalitate crescută şi leziuni renale care necesită terapie de substituţie a funcţiei renale la pacienţii adulţi în stare critică, inclusiv la pacienţii cu sepsis şi la cei internaţi în unitatea de terapie intensivă (UTI). FDA consideră că aceste soluţii nu ar trebui utilizate la aceşti pacienţi şi a adăugat o atenţionare în rezumatul caracteristicilor produsului privind riscul de mortalitate şi afectare renală severă.
- *Produsele de sânge*: Unii pacienţi necesită produse de sânge (**sânge integral, eritrocite separate/izolate, plasmă proaspăt îngheţată** sau **trombocite**) pentru a asigura menţinerea capacităţii de transport a O_2 precum şi a factorilor de coagulare şi a trombocitelor pentru hemostază. Produsele de sânge pot determina reacţii asociate transfuziei, transmiterea virusurilor (rare), hipocalcemie cauzată de citratul adăugat, creşterea vâscozităţii sângelui cauzată de creşterea hematocritului şi hipotermie din cauza omiterii încălzirii corespunzătoare a soluţiilor înainte de administrare.

TERAPIA FARMACOLOGICĂ ÎN ŞOC

- *Şocul hipovolemic:* Agenţii inotrop pozitivi şi vasoconstrictoarele nu sunt, în general, indicaţi în tratamentul iniţial al şocului hipovolemic (dacă terapia cu lichide este adecvată), deoarece răspunsul compensator al organismului asigură creşterea DC şi a rezistenţei periferice, pentru menţinerea PA. Administrarea vasoconstrictoarelor în locul lichidelor, poate exacerba această rezistenţă până la punctul în care circulaţia este oprită. Prin urmare, agenţii vasoactivi care produc vasodilataţie periferică, precum dobutamina, sunt de preferat dacă presiunea arterială



(ICC, insuficiență cardiacă congestivă; RL, soluție Ringer lactat)

FIGURA 12–1. Protocol de gestionare a hipovolemiei la adulți. În locul soluției Ringer lactat se poate utiliza ser fiziologic (sau o soluție cristaloidă izotonică cu conținut mai scăzut de clor). Acest protocol nu intenționează să înlocuiască sau să întârzie terapii precum intervenția chirurgicală sau administrarea produselor de sânge pentru restabilirea capacității de transport a oxigenului sau a hemostazei. Pentru resuscitarea pacienților cu traumă, înaintea opririi sângerării, de obicei nu trebuie să se administreze inițial mai mult de 1 l de soluție cristaloidă, în încercarea de a utiliza cantitatea minimă de lichid necesară pentru a menține perfuzia tisulară și a nu exacerba sângerarea. Dacă este posibil, se pot utiliza câteva măsurători în plus față de cele enumerate în algoritm, cum ar fi înregistrările presiunii arteriale medii sau la nivelul cateterului arterial pulmonar. Acestea din urmă pot fi utilizate pentru a ajuta la alegerea medicamentelor (de ex., agenții cu efect vasoconstrictor sunt de preferat la pacienții cu debit cardiac normal, în timp ce dopamina sau dobutamina pot fi indicate pentru pacienții cu debit cardiac suboptim). Atunci când nu este disponibilă cateterizarea arterei pulmonare, trebuie luate în considerare valorile mai scăzute ale dozelor maxime de medicamente din acest algoritm.

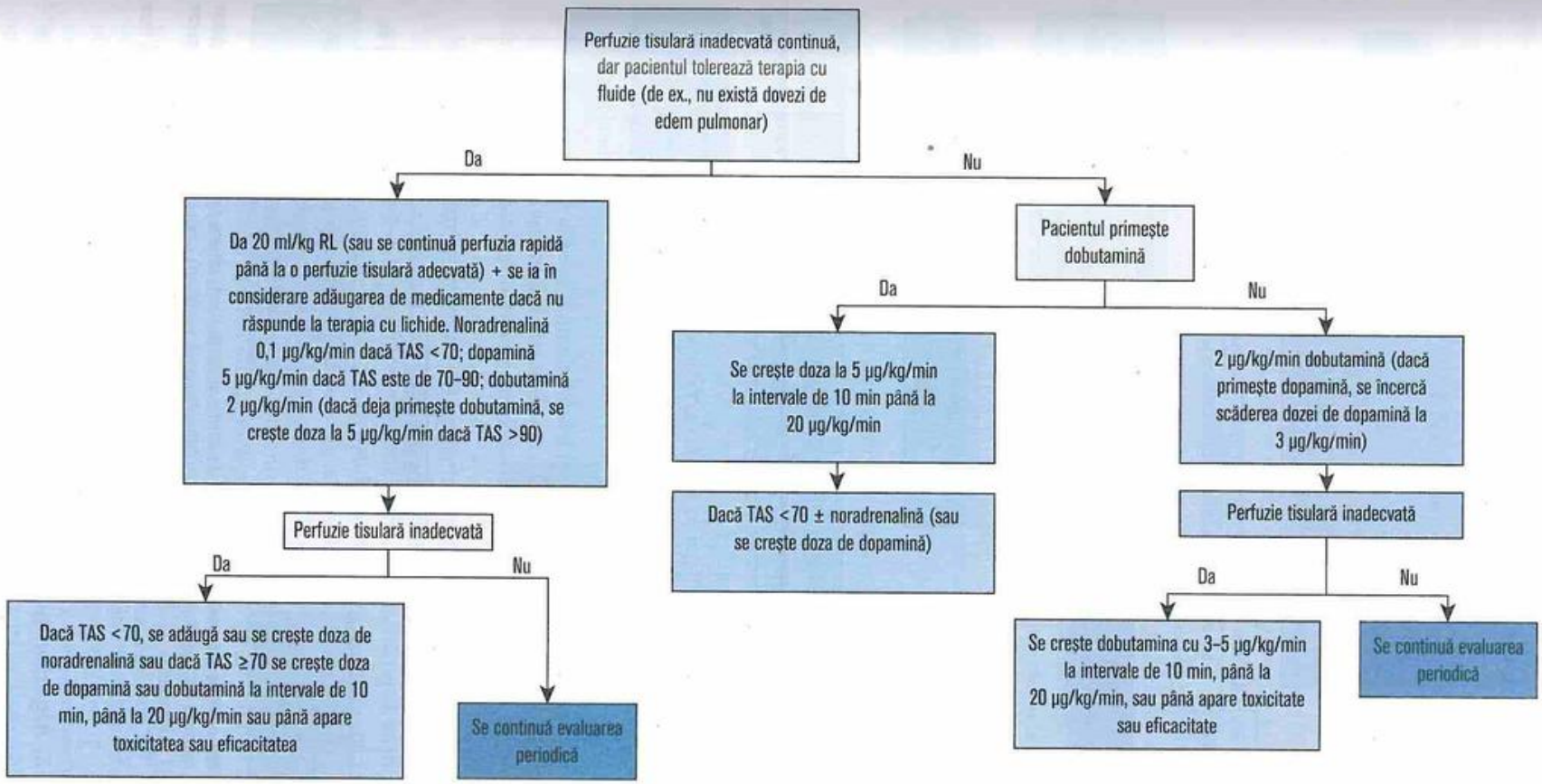
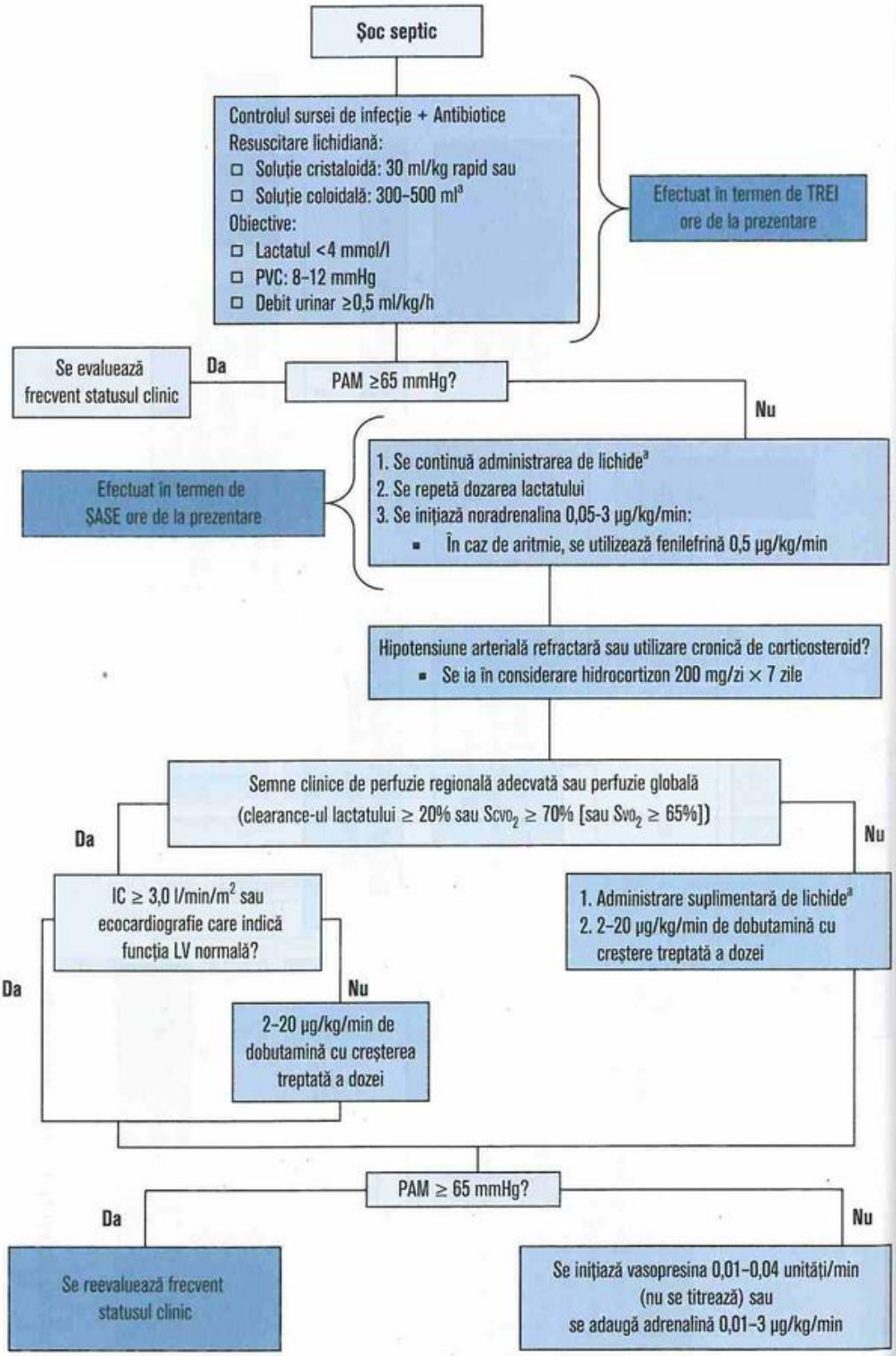


FIGURA 12–2. Managementul perfuziei tisulare inadecvate
În acest caz, serul fiziologic (sau o soluție cristaloidă izotonică, ce are un conținut scăzut de clor) poate fi substituit cu soluție Ringer lactat.



[a]Administrarea soluției coloidale (albumina) poate fi inițiată la pacienții cu risc de reacții adverse din cauza redistribuirii lichidelor intravenoase spre țesuturile extravasculare (de ex., pacienții cu disfuncție renală, insuficiență cardiacă decompensată și ascită care compromite funcția diafragmatică), la cei cu restricții de lichide sau la cei care nu răspund la terapia cu cristaloizi.
(IC, index cardiac; PVC, presiunea venoasă centrală; PAM, presiunea arterială medie; $Scvo_2$, saturația în oxigen a sângelui venos central; Svo_2, saturația oxigenului în sângele venos amestecat)

FIGURA 12–3. Algoritm pentru resuscitare în șocul septic. Se corelează cu raționamentul clinic, parametrii de monitorizare hemodinamici, obiectivele de perfuzie globală sau regională și țintele terapiei.

este stabilă şi suficient de crescută pentru a tolera vasodilataţia. Vasoconstrictoarele sunt utilizate doar temporar sau în ultimă instanţă, când alte măsuri nu reuşesc să menţină perfuzia.

- *Şocul septic*: În **Fig. 12–3** este prezentat un algoritm pentru utilizarea terapiei cu fluide, a vasoconstrictoarelor şi a agenţilor inotrop pozitivi în şocul septic. Terapia hemodinamică iniţială în şocul septic constă în administrarea iv. de lichide (30 ml/kg soluţie cristaloidă), cu scopul de a utiliza cantitatea minimă de lichid şi cea mai scăzută PVC pentru a obţine perfuzia organelor ţintă (obiectiv recomandat PVC = de la 8 la 12 mmHg sau 15 mmHg pentru pacienţii ventilaţi mecanic, cu distensie abdominală sau cu disfuncţie ventriculară preexistentă). Pot fi necesari mai mult de 30 ml/kg de soluţie cristaloidă pentru a obţine PAM ţintă, pentru a inversa hipoperfuzia globală (clearance-ul lactatului, $SCVO_2$ ≥70%) sau pentru a obţine indicaţia clinică a perfuziei regionale organ-specifice (de ex., debitul urinar). Prin urmare, evaluarea răspunsului dinamic la lichide şi evaluarea clinică ar trebui să fie realizate frecvent după fiecare stimulare cu lichide. Recomandările actuale presupun determinarea lactatului seric şi administrarea a 30 ml/kg soluţie cristaloid, în caz de hipotensiune arterială, în decurs de 3 ore de la prezentare şi obţinerea PAM ≥65 mmHg cu vasoconstrictoare, reevaluarea statusului volemic şi reluarea determinării lactatului seric dacă valoarea iniţială a fost crescută în decurs de 6 ore de la internare. Deşi soluţiile cristaloide şi cele coloidale sunt considerate echivalente pentru resuscitarea pacienţilor aflaţi în şoc, în general sunt preferate soluţiile cristaloide (datorită disponibilităţii imediate şi costului redus), cu excepţia cazurilor în care pacienţii prezintă risc de reacţii adverse din cauza redistribuirii lichidelor administrate iv. spre ţesuturile extravasculare sau cu restricţie de lichide.

✓ **Noradrenalina** este vasoconstrictorul de primă intenţie în şocul septic care nu răspunde la administrarea de lichide.

✓ **Adrenalina** poate fi asociată în cazurile în care răspunsul hemodinamic la noradrenalină este suboptim.

✓ **Fenilefrina** poate fi administrată ca vasoconstrictor iniţial în cazurile de tahiaritmii severe, când DC este crescut, sau ca terapie de salvare când, prin utilizarea de asocieri de vasoconstrictoare, incluzând doze scăzute de vasopresină, nu se ating obiectivele dorite.

✓ **Dobutamina** este utilizată în stările cu DC scăzut, în ciuda presiunii adecvate a terapiei cu fluide sau în caz de persistenţă a semnelor de hipoperfuzie globală sau regională, în ciuda terapiei adecvate cu fluide.

✓ **Vasopresina** 0,03 unităţi/min poate fi considerată ca terapie adjuvantă în cazurile refractare la administrarea de catecolamine vasoconstrictoare, în ciuda resuscitării lichidiene adecvate. Doze de până la 0,04 unităţi/min cresc RVS şi PA, fiind posibilă reducerea dozelor necesare de catecolamine.

- Creşterea treptată a dozelor şi monitorizarea terapiei vasoconstrictoare şi inotrop pozitive se face dependent de răspunsul clinic, de obiectivele terapiei iniţiale şi de clearance-ul lactatului. Terapia vasoconstrictoare/inotropă este continuată până când manifestările şocului septic, ca deprimarea miocardică, hiporesponsivitatea vasculară (tensiunea arterială) se ameliorează, de obicei ore sau zile. Întreruperea terapiei se face lent, sub monitorizare atentă.
- Selectivitatea pentru receptori a vasoconstrictoarelor şi a agenţilor inotrop pozitivi este prezentată în **Tabelul 12–2**. În general, aceste medicamente acţionează rapid, au durată scurtă de acţiune şi sunt administrate în perfuzie continuă. Agenţii vasoconstrictori puternici, precum noradrenalina şi fenilefrina trebuie administraţi la nivelul venelor centrale, din cauza posibilităţii de extravazare şi lezare tisulară în cazul administrării în vene periferice. Se recomandă monitorizarea atentă şi calcularea ratei de perfuzare, deoarece se efectuează frecvent ajustări de doze şi se utilizează amestecuri de concentraţii variabile, în cazul pacienţilor cu restricţii de volum.
- **Noradrenalina** este terapia de primă linie în şocul septic, deoarece creşte în mod eficient PAM. Are activitate α_1-agonistă puternică şi efecte β_1-agoniste mai puţin potente, menţinând în acelaşi timp efectele vasodilatatoare slabe ale stimulării receptorilor β_2. Perfuziile cu noradrenalină se iniţiază în doze de 0,05 la 0,1 μg/kg/min, care se cresc rapid pentru atingerea PAM stabilită ca obiectiv (de obicei, cel puţin 65 mmHg), îmbunătăţirea perfuziei periferice (pentru a restabili debitul urinar sau a scădea lactatul seric) şi/sau asigurarea variabilelor transportului de oxigen dorite, fără a compromite indexul cardiac. Noradrenalina în doze de 0,01 până la 2 μg/kg/min ameliorează parametrii hemodinamici la valori „normale" la majoritatea pacienţilor cu şoc septic. Ca şi în cazul altor vasoconstrictoare, şi în cazul noradrenalinei, la pacienţii cu şoc

este stabilă şi suficient de crescută pentru a tolera vasodilataţia. Vasoconstrictoarele sunt utilizate doar temporar sau în ultimă instanţă, când alte măsuri nu reuşesc să menţină perfuzia.

- *Şocul septic*: În **Fig. 12–3** este prezentat un algoritm pentru utilizarea terapiei cu fluide, a vasoconstrictoarelor şi a agenţilor inotrop pozitivi în şocul septic. Terapia hemodinamică iniţială în şocul septic constă în administrarea iv. de lichide (30 ml/kg soluţie cristaloidă), cu scopul de a utiliza cantitatea minimă de lichid şi cea mai scăzută PVC pentru a obţine perfuzia organelor ţintă (obiectiv recomandat PVC = de la 8 la 12 mmHg sau 15 mmHg pentru pacienţii ventilaţi mecanic, cu distensie abdominală sau cu disfuncţie ventriculară preexistentă). Pot fi necesari mai mult de 30 ml/kg de soluţie cristaloidă pentru a obţine PAM ţintă, pentru a inversa hipoperfuzia globală (clearance-ul lactatului, $SCVO_2$ ≥70%) sau pentru a obţine indicaţia clinică a perfuziei regionale organ-specifice (de ex., debitul urinar). Prin urmare, evaluarea răspunsului dinamic la lichide şi evaluarea clinică ar trebui să fie realizate frecvent după fiecare stimulare cu lichide. Recomandările actuale presupun determinarea lactatului seric şi administrarea a 30 ml/kg soluţie cristaloid, în caz de hipotensiune arterială, în decurs de 3 ore de la prezentare şi obţinerea PAM ≥65 mmHg cu vasoconstrictoare, reevaluarea statusului volemic şi reluarea determinării lactatului seric dacă valoarea iniţială a fost crescută în decurs de 6 ore de la internare. Deşi soluţiile cristaloide şi cele coloidale sunt considerate echivalente pentru resuscitarea pacienţilor aflaţi în şoc, în general sunt preferate soluţiile cristaloide (datorită disponibilităţii imediate şi costului redus), cu excepţia cazurilor în care pacienţii prezintă risc de reacţii adverse din cauza redistribuirii lichidelor administrate iv. spre ţesuturile extravasculare sau cu restricţie de lichide.

✓ **Noradrenalina** este vasoconstrictorul de primă intenţie în şocul septic care nu răspunde la administrarea de lichide.

✓ **Adrenalina** poate fi asociată în cazurile în care răspunsul hemodinamic la noradrenalină este suboptim.

✓ **Fenilefrina** poate fi administrată ca vasoconstrictor iniţial în cazurile de tahiaritmii severe, când DC este crescut, sau ca terapie de salvare când, prin utilizarea de asocieri de vasoconstrictoare, incluzând doze scăzute de vasopresină, nu se ating obiectivele dorite.

✓ **Dobutamina** este utilizată în stările cu DC scăzut, în ciuda presiunii adecvate a terapiei cu fluide sau în caz de persistenţă a semnelor de hipoperfuzie globală sau regională, în ciuda terapiei adecvate cu fluide.

✓ **Vasopresina** 0,03 unităţi/min poate fi considerată ca terapie adjuvantă în cazurile refractare la administrarea de catecolamine vasoconstrictoare, în ciuda resuscitării lichidiene adecvate. Doze de până la 0,04 unităţi/min cresc RVS şi PA, fiind posibilă reducerea dozelor necesare de catecolamine.

- Creşterea treptată a dozelor şi monitorizarea terapiei vasoconstrictoare şi inotrop pozitive se face dependent de răspunsul clinic, de obiectivele terapiei iniţiale şi de clearance-ul lactatului. Terapia vasoconstrictoare/inotropă este continuată până când manifestările şocului septic, ca deprimarea miocardică, hiporesponsivitatea vasculară (tensiunea arterială) se ameliorează, de obicei ore sau zile. Întreruperea terapiei se face lent, sub monitorizare atentă.
- Selectivitatea pentru receptori a vasoconstrictoarelor şi a agenţilor inotrop pozitivi este prezentată în **Tabelul 12–2**. În general, aceste medicamente acţionează rapid, au durată scurtă de acţiune şi sunt administrate în perfuzie continuă. Agenţii vasoconstrictori puternici, precum noradrenalina şi fenilefrina trebuie administraţi la nivelul venelor centrale, din cauza posibilităţii de extravazare şi lezare tisulară în cazul administrării în vene periferice. Se recomandă monitorizarea atentă şi calcularea ratei de perfuzare, deoarece se efectuează frecvent ajustări de doze şi se utilizează amestecuri de concentraţii variabile, în cazul pacienţilor cu restricţii de volum.
- **Noradrenalina** este terapia de primă linie în şocul septic, deoarece creşte în mod eficient PAM. Are activitate α_1-agonistă puternică şi efecte β_1-agoniste mai puţin potente, menţinând în acelaşi timp efectele vasodilatatoare slabe ale stimulării receptorilor β_2. Perfuziile cu noradrenalină se iniţiază în doze de 0,05 la 0,1 μg/kg/min, care se cresc rapid pentru atingerea PAM stabilită ca obiectiv (de obicei, cel puţin 65 mmHg), îmbunătăţirea perfuziei periferice (pentru a restabili debitul urinar sau a scădea lactatul seric) şi/sau asigurarea variabilelor transportului de oxigen dorite, fără a compromite indexul cardiac. Noradrenalina în doze de 0,01 până la 2 μg/kg/min ameliorează parametrii hemodinamici la valori „normale" la majoritatea pacienţilor cu şoc septic. Ca şi în cazul altor vasoconstrictoare, şi în cazul noradrenalinei, la pacienţii cu şoc

TABEL 12–2 **Farmacologia receptorilor și reacțiile adverse ale medicamentelor vasoconstrictoare și inotrop pozitive utilizate în șocul septic[a]**

Agent (Reacție adversă)	α_1	α_2	β_1	β_2	D	V_1	V_2
Dobutamina (0,5–4 mg/ml D_5W sau NS)	Tahicardie, aritmie, hipotensiune						
2–10 µg/kg/min	+	0	++++	++	0	0	0
>10–20 µg/kg/min	++	0	++++	+++	0	0	0
Dopamina (0,8–3,2 mg/ml D_5W sau NS)	Tahicardie, aritmie, PaO_2 scăzută, hipoperfuzie mezenterică, inhibarea motilității gastrointestinale, inhibarea celulelor T						
1–3 µg/kg/min	0	0	+	0	++++	0	0
3–10 µg/kg/min	0/+	0	++++	+	++++	0	0
>10–20 µg/kg/min	+++	0	++++	+	0	0	0
Adrenalina (0,008–0,016 mg/ml D_5W sau NS)	Tahicardie, aritmie, PaO_2 scăzută, hipoperfuzie mezenterică, creșterea lactatului, hiperglicemie, imunomodulare						
0,01–0,05 µg/kg/min	+,+	++	++++	+++	0	0	0
0,05–3 µg/kg/min	++++	++++	+++	+	0	0	0
Noradrenalina (0,016–0,064 mg/ml D_5W)	Efecte mixte asupra performanței miocardice și hipoperfuziei mezenterice, ischemie periferică						
0,02–3 µg/kg/min	+++	+++	+++	+/++	0	0	0
Fenilefrina (0,1–0,4 mg/ml D_5W sau NS)	Efecte mixte asupra performanței miocardice, ischemie periferică						
0,5–9 µg/kg/min	+++	+	+	0	0	0	0
Vasopresina (0,8 unități/ml D_5W sau NS)	Efecte mixte asupra performanței miocardice și hipoperfuziei mezenterice, ischemie periferică, hiponatremie, trombocitopenie						
0,01–0,04 unități/min	0	0	0	0	0	+++	+++

(D, dopamină; D5W, soluție de glucoză 5%; NS, soluție de clorură de sodiu 0,9%; PaO_2, presiunea parțială a oxigenului arterial; V, vasopresina)

[a]Activitatea variază, de la lipsa activității (0) la activitate maximă (++++).

septic în stare critică, pentru a atinge obiectivele stabilite, sunt necesare în mod frecvent doze care depășesc dozele recomandate de majoritatea ghidurilor.

- **Fenilefrina** este un agonist α_1 pur; în sepsis, ameliorează PAM prin creșterea indexului cardiac datorită îmbunătățirii returului venos (crește PVC și indicele de accident vascular cerebral) și prin acțiunea inotrop pozitivă. Fenilefrina în doze de 0,5 până la 9 µg/kg/min, utilizată singură sau în combinație cu dobutamina sau cu doze mici de dopamină, îmbunătățește presiunea arterială și performanța miocardică în cazul pacienților cu sepsis aflați sub terapie cu lichide. Reacții adverse precum tahiaritmiile sunt rare, în special când se utilizează ca agent unic sau la doze mai mari, deoarece nu are activitate agonistă β1-adrenergică. Fenilefrina poate fi o alternativă utilă pentru pacienții care nu pot tolera tahicardia sau tahiaritmiile cauzate de dopamină sau noradrenalină și în cazurile refractare la dopamină sau la noradrenalină.
- **Adrenalina** (epinefrina) prezintă efecte agoniste combinate α și β; poate fi utilizată pentru suport hemodinamic în șocul septic, datorită efectelor sale combinate vasoconstrictoare și inotrop pozitive, dar poate determina tahiaritmii și creșteri ale concentrațiilor lactatului. Prin urmare, este considerată terapie de linia a doua sau terapie adjuvantă la noradrenalină. Ratele de perfuzare de 0,04–1 µg/kg/min în monoterapie cresc variabilele hemodinamice și ale transportului de oxigen peste valorile normale, fără reacții adverse, la pacienții în stare septică fără boală arterială coronariană. Adesea sunt necesare doze mari (0,5–3 µg/kg/min). Doze mai mici

(0,10–0,50 μg/kg/min) sunt eficiente când adrenalina este asociată cu alte vasoconstrictoare sau agenţi inotrop pozitivi. Se pare că pacienţii mai tineri răspund mai bine la adrenalină, posibil datorită reactivităţii β-adrenergice mai mari. Pe baza dovezilor actuale, adrenalina poate fi utilizată ca vasoconstrictor de linia a doua, asociată noradrenalinei, la pacienţii cu şoc septic refractar la administrarea de lichide. Deşi adrenalina creşte eficient DC şi DO_2, are efecte negative asupra circulaţiei splanhnice.

- **Dopamina,** în general, nu este la fel de eficace ca noradrenalina şi adrenalina în atingerea obiectivului privind PAM la pacienţii cu şoc septic. Doze de dopamină de 5 până la 10 μg/kg/min cresc indexul cardiac prin îmbunătăţirea contractilităţii şi a frecvenţei cardiace, în principal datorită efectelor sale la nivelul receptorilor β_1. Dopamina creşte PAM şi RVS ca urmare a creşterii DC şi, la doze mai mari (>10 μg/kg/min), a efectelor agoniste α_1. Utilitatea clinică a dopaminei este limitată, deoarece sunt necesare în mod frecvent doze mari pentru menţinerea DC şi PAM. La doze care depăşesc 20 μg/kg/min, îmbunătăţirea ulterioară a performanţei cardiace şi a hemodinamicii regionale este limitată. Utilizarea sa clinică este frecvent îngreunată de apariţia tahicardiei şi a tahiaritmiilor, care pot conduce la ischemie miocardică. Dopamina se utilizează cu precauţie la pacienţii cu presarcină crescută, deoarece poate agrava edemul pulmonar.
- **Dobutamina** este un agent inotrop pozitiv cu proprietăţi vasodilatatoare (un „inodilatator"). Se utilizează pentru a creşte indexul cardiac, de obicei cu 25% până la 50%. Administrarea dobutaminei se iniţiază cu doze cuprinse între 2,5 şi 5 μg/kg/min. Deşi se poate observa un răspuns dependent de doză, doze mai mari de 5 μg/kg/min pot produce efecte benefice limitate asupra variabilelor transportului de oxigen şi hemodinamicii şi pot creşte reacţiile adverse cardiace. Dacă se administrează pacienţilor cu depleţie volemică intravasculară, dobutamina determină hipotensiune arterială şi tahicardie reflexă.
- **Vasopresina** produce o îmbunătăţire rapidă şi susţinută a parametrilor hemodinamici la doze care nu depăşesc 0,04 unităţi/min. Doze de peste 0,04 unităţi/min sunt asociate cu modificări negative ale DC şi ale perfuziei sanguine la nivelul mucoasei mezenterice. Vasopresina trebuie utilizată cu precauţie extremă la pacienţii cu şoc septic şi disfuncţie cardiacă. Apariţia ischemiei cardiace este rară dacă se administrează doze mici; prin urmare, utilizarea dozelor mai mari la pacienţii cu şoc septic şi disfuncţie cardiacă se face cu precauţie crescută. Pentru a minimiza reacţiile adverse şi a maximiza efectele benefice, se recomandă utilizarea vasopresinei mai degrabă ca terapie suplimentară la catecolamine, decât ca terapie de primă linie sau ca terapie de salvare şi se limitează dozele la 0,03–0,04 unităţi/min. Vasopresina ar trebui utilizată când răspunsul la unul sau doi agenţi adrenergici este inadecvat sau pentru reducerea dozelor acestor terapii. Creşterea presiunii arteriale ar trebui să fie evidentă în prima oră de tratament cu vasopresină, moment în care doza (dozele) de agent adrenergic (agenţi adrenergici) ar trebui redusă (reduse), menţinându-se, în acelaşi timp, MAP ţintă. Se încearcă întreruperea administrării vasopresinei după reducerea la minimum a dozei (dozelor) de agent adrenergic (agenţi adrenergici) (dopamină ≤5 μg/kg/min, noradrenalină ≤0,1 μg/kg/min, fenilefrină ≤1 μg/kg/min, adrenalină ≤0,15 μg/kg/min).
- **Corticosteroizii** pot fi administraţi în şocul septic dacă se suspectează o insuficienţă suprarenaliană (de ex., pacienţii care au urmat terapie pe termen lung cu corticosteroizi, pentru alte indicaţii, înainte de declanşarea şocului), la creşterea dozelor de vasoconstrictoare sau când scăderea dozelor de vasoconstrictoare se dovedeşte a fi inutilă. Nu este necesară evaluarea funcţiei suprarenale pentru conducerea terapiei. Reacţiile adverse sunt reduse, deoarece corticosteroizii sunt administraţi pentru o perioadă scurtă de timp, de obicei 7 zile. Se pot înregistra creşteri acute ale valorilor ureei serice, leucocitelor, glicemiei şi natremiei. În general, administrarea corticosteroizilor în şocul septic îmbunătăţeşte variabilele hemodinamice şi permite reducerea dozelor de catecolamine vasoconstrictoare, fără să afecteze siguranţa pacienţilor, sau cu reacţii adverse minime.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Se monitorizează pacienţii cu suspiciune de depleţie volemică, iniţial pe baza semnelor vitale, a debitului urinar, a statusului mental şi a examenului fizic.
- Plasarea unui CVP oferă o estimare utilă (chiar dacă indirectă şi cu sensibilitate redusă) a relaţiei dintre presiunea crescută în atriul drept şi DC.

- Cateterizarea arterei pulmonare este o procedură de rezervă pentru cazurile complicate de șoc, care nu răspund la terapiile convenționale cu lichide și medicamente. Complicațiile legate de inserția, menținerea și eliminarea cateterului includ afectarea vaselor și a organelor în timpul inserției, aritmii, infecții și tromboembolii.
- Testele de laborator pentru monitorizarea continuă a șocului includ electroliții și testele funcției renale (ureea și creatinina serică); hemoleucograma completă, pentru evaluarea unei posibile infecții, capacitatea de transport a O_2 din sânge și sângerarea continuă; timpul de protrombină (TP) și timpul de tromboplastină parțială activată (aPTT) pentru evaluarea capacității de coagulare; concentrația de lactat și deficitul de baze pentru a detecta perfuzia tisulară inadecvată.
- Se monitorizează continuu parametrii cardiovasculari și respiratori (**Tabelul 12–1**). Având în vedere variabilitatea interindividuală a răspunsului, se urmăresc mai degrabă tendințele decât CVP specific sau valorile PAPO.
- Succesul terapiei cu fluide ar trebui să asigure creșterea TAS (>90 mmHg), a IC (>2,2 l/min/m^2) și a debitului urinar (0,5–1 ml/kg/h), concomitent cu scăderea RVS la valorile normale. Ar trebui obținută o PAM mai mare de 65 mmHg, pentru a asigura o presiune de perfuzie cerebrală și coronariană adecvată.
- Supraîncărcarea volumului intravascular este caracterizată prin presiuni de umplere ridicate (CVP >12–15 mmHg, PAPO >20–24 mmHg) și DC scăzut (<3,5 l/min). În cazul în care apare supraîncărcarea de volum, se administrează furosemidă, între 20 și 40 mg, iv. lent, pentru a produce diureză rapidă, cu scăderea volemiei și „descărcarea" inimii prin dilatație venoasă.
- Problemele de coagulare sunt asociate în principal cu niveluri scăzute ale factorilor de coagulare din sângele stocat, precum și cu diluția factorilor de coagulare endogeni și a trombocitelor după administrarea de sânge. Prin urmare, este necesară urmărirea parametrilor de coagulare (TP, raportul internațional normalizat [INR] și aPTT) în cazul pacienților supuși înlocuirii a 50% până la 100% din volumul sanguin în 12 până la 24 de ore.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 23, „Use of Vasopressors and Inotropes in the Pharmacotherapy of Shock", autori Robert MacLaren, Scott Mueller și Joseph F. Dasta și Capitolul 24, „Hypovolemic Shock", autor Brian L. Erstad, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 13

Accidentul vascular cerebral

- *Accidentul vascular cerebral* (AVC) debutează brusc printr-un deficit neurologic focal cu o durată de cel puțin 24 de ore. Se presupune că originea acestuia este de natură vasculară. AVC poate fi ischemic sau hemoragic. Atacurile ischemice tranzitorii (AIT) sunt deficite neurologice focale ischemice, care durează mai puțin de 24 de ore și, de obicei, chiar mai puțin de 30 de minute.

FIZIOPATOLOGIE

ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC

- AVC ischemic (87% din totalitatea AVC) apare fie ca urmare a formării locale a trombilor, fie a embolizării unei artere cerebrale. Ateroscleroza cerebrală este cauza majorității cazurilor de AVC, dar 30% sunt de etiologie necunoscută. Embolismul apare la nivelul arterelor intra- sau extracraniene. 20% dintre AVC ischemice sunt cauzate de trombi formați la nivelul inimii.
- Plăcile aterosclerotice de la nivelul carotidei se pot rupe, ducând la expunerea colagenului, agregarea plachetară și formarea de trombi. Cheagul poate provoca ocluzie locală sau se poate disloca și poate fi transportat distal, în final blocând un vas cerebral.
- În embolismul cardiogen, staza sanguină în atrii sau ventricule conduce la formarea de cheaguri locale, care se pot desprinde și pot fi transportate prin aortă către circulația cerebrală.
- Formarea trombilor și embolismul au ca rezultat ocluzia arterială, scăderea fluxului sanguin cerebral, provocarea ischemiei și, în final, infarctul, distal față de ocluzie.

ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL HEMORAGIC

- AVC hemoragic (reprezentând 13% din totalitatea AVC) include hemoragie subarahnoidiană (HSA) și hemoragie intracerebrală. HSA poate rezulta în urma unui traumatism, în urma rupturii unui anevrism intracranian sau a unei malformații arterio-venoase (MAV). Hemoragia intracerebrală se produce prin ruperea unui vas de sânge de la nivel cerebral și formarea unui hematom.
- Sângele din parenchimul cerebral determină compresia mecanică a țesuturilor vulnerabile și activarea ulterioară a inflamației și a neurotoxinelor.

TABLOU CLINIC

- Din cauza deficiențelor neurologice, este posibil ca pacienții să nu poată furniza un istoric medical pertinent. Poate fi necesar ca membrii familiei sau alți martori să furnizeze aceste informații.
- Simptomele includ slăbiciune unilaterală, incapacitate de a vorbi, pierderea vederii, vertij sau cădere. De obicei, AVC ischemic nu este dureros, însă în cazul AVC hemoragic poate apărea cefaleea.
- Deficitele neurologice determinate la examinarea fizică depind de zona creierului afectată. Hemi- sau monopareza și deficitele hemisenzoriale sunt frecvente. Pacienții la care a fost afectată circulația posterioară pot prezenta vertij și diplopie. AVC cu implicarea circulației anterioare determină frecvent afazie. Pacienții pot prezenta dizartrie, defecte de câmp vizual și niveluri de conștiență modificate.

DIAGNOSTIC

- Testele de laborator pentru hipercoagulabilitate ar trebui efectuate numai atunci când cauza nu poate fi determinată pe baza prezenței factorilor de risc. Se preferă determinarea proteinei C, proteinei S și antitrombinei III în stare stabilă, mai degrabă decât în stadiul acut. Anticorpii antifosfolipidici sunt produși în cantitate mai mare, dar se recomandă ca determinarea lor să fie rezervată pacienților cu vârste sub 50 de ani și acelora care au avut evenimente trombotice venoase sau arteriale multiple sau livedo reticularis.
- Tomografia computerizată (*computered tomography* – CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrale pot evidenția zone de hemoragie și infarct.

- Testul Doppler carotidian (DC), electrocardiograma (ECG), ecocardiograma transtoracică (TTE) și testul Doppler transcranian (DTC) pot furniza fiecare informații de diagnostic valoroase.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: (1) reducerea leziunilor neurologice în curs de desfășurare și scăderea mortalității și a invalidității pe termen lung; (2) prevenirea complicațiilor secundare imobilizării și a disfuncțiilor neurologice; și (3) profilaxia AVC recurent.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

- Asigurarea suportului respirator și cardiac și determinarea rapidă prin CT a naturii ischemice sau hemoragice a leziunii.
- Evaluarea pacienților cu AVC ischemic pentru terapia de reperfuzie, în cazul prezentării în decurs de ore de la debutul simptomelor.
- Hipertensiunea arterială (HTA) nu trebuie tratată în perioada acută (primele 7 zile) după AVC ischemic pentru a evita scăderea fluxului sanguin cerebral și agravarea simptomelor. TA ar trebui redusă dacă depășește 220/120 mmHg sau dacă există dovezi/suspiciune de disecție aortică, infarct miocardic acut (IMA), edem pulmonar sau encefalopatie hipertensivă. Pentru tratamentul HTA, sunt preferate medicamente administrate parenteral pentru o acțiune rapidă cu (ex. labetalol și nicardipină).
- Evaluarea pacienților cu AVC hemoragic pentru a determina dacă aceștia sunt candidați pentru intervenție chirurgicală.
- După faza hiperacută, prioritizarea prevenției deficitelor progresive, minimizarea complicațiilor și instituîrea strategiilor secundare de prevenție.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- *AVC ischemic acut*: Trombectomia endovasculară utilizând un stent retriever (efectuată în decurs de 6 ore de la debutul simptomatologiei și după administrarea de activator tisular al plasminogenului – tPA iv.) îmbunătățește prognosticul pacienților cu obstrucție arterială proximală și cu țesut potențial salvabil evidențiat imagistic. Decompresia chirurgicală (efectuată în decurs de 48 de ore de la debutul AVC la pacienții cu vârsta sub 60 de ani) este uneori necesară pentru a reduce presiunea intracraniană. O abordare pluridisciplinară de echipă, care include reabilitarea precoce, poate diminua dizabilitățile pe termen lung. În profilaxia secundară, endarterectomia carotidiană și stentarea pot fi eficiente în reducerea incidenței și reapariției AVC la anumiți pacienți.
- *AVC hemoragic*: În AVC hemoragic prin ruperea unui anevrism intracranian sau a unei malformații arterio-venoase, tratamentul chirurgical prin abord deschis (clipare) sau ablația anomaliilor vasculare reduce mortalitatea prin hemoragie. După hemoragia intracerebrală primară, evacuarea chirurgicală poate fi benefică în anumite situații, dar pentru confirmare sunt necesare studii suplimentare. Drenajul ventricular extern cu monitorizarea presiunii intracraniene este abordarea terapeutică frecventă pentru acești pacienți.

TERAPIA FARMACOLOGICĂ A AVC ISCHEMIC

- În **Tabelul 13–1** sunt prezentate recomandări bazate pe dovezi clinice pentru farmacoterapia AVC ischemic.
- **Tratamentul cu alteplază** (t-PA, activator tisular al plasminogenului) inițiat în decurs de 4–5 ore de la debutul simptomelor reduce dizabilitatea din cauza AVC ischemic. Respectarea unui protocol strict este esențială pentru obținerea unor rezultate pozitive: (1) activarea echipei medicale specializate în terapia AVC; (2) tratamentul cât mai rapid în primele 4,5 ore de la debut; (3) obținerea CT-ului pentru a exclude AVC hemoragic; (4) îndeplinirea tuturor criteriilor de includere și a nici unui criteriu de excludere (**Tabel 13–2**); (5) administrarea de alteplază 0,9 mg/kg (maximum 90 mg) perfuzie iv. timp de o oră, cu 10% administrat în bolus inițial un minut; (6) evitarea terapiei anticoagulante și antiagregante plachetare timp de 24 h; și (7) monitorizarea atentă a tensiunii arteriale (pentru a observa o eventuală creștere), a răspunsului la tratament și a unei posibile hemoragii.

TABEL 13–1 Recomandări pentru farmacoterapia AVC ischemic

	Recomandări	Grad de recomandare[a]
Tratament acut	tPA 0,9 mg/kg iv. (maximum 90 mg) în decurs de o oră la anumiți pacienți, în 3 ore de la debut	IA
	tPA 0,9 mg/kg iv. (maximum 90 mg) în decurs de o oră, între 3 și 4,5 ore de la debut	IB
	AAS 160–325 mg zilnic inițiat în 48 de ore de la debut	IA
Profilaxie secundară		
AVC non-cardioembolic	Terapia cu antiagregante plachetare	IA
	AAS 50–325 mg zilnic	IB
	AAS 25 mg + dipiridamol cu eliberare prelungită 200 mg de două ori pe zi	IB
	Clopidogrel 75 mg zilnic	IIaB
AVC cardioembolic (în special în fibrilație atrială)	AVK (INR = 2,5)	IA
	Apixaban 5 mg de două ori pe zi	IA
	Dabigatran 150 de două ori pe zi	IB
	Rivaroxaban 20 mg pe zi	IIaB
Ateroscleroza + LDL > 100 mg/dL	Tratament cu statine de intensitate crescută	IB
TA > 140/90 mmHg	Reducerea TA	IB

(AAS, acid acetilsalicilic; INR, raportul normalizat internațional; iv., intravenos; LDL – lipoproteine cu densitate scăzută; tPA, activator tisular al plasminogenului; AVK, antivitamine K)

[a]Grade de recomandare: I, dovezi clinice sau un acord general privind utilitatea și eficacitatea; II, date contradictorii privind utilitatea; IIa, ponderea datelor în favoarea tratamentului; IIb, utilitate mai puțin bine stabilită; III, nu este utilă și poate fi dăunătoare. Nivelurile dovezilor: A, multiple studii clinice randomizate; B, un singur studiu randomizat sau studii nerandomizate; C, opinia experților sau studii de caz.

- **Terapia cu acid acetilsalicilic (AAS)** 160–325 mg/zi inițiată la 24–48 ore de la încheierea tratamentului cu alteplază reduce mortalitatea și dizabilitatea pe termen lung.
- Prevenirea secundară a accidentului ischemic:
  - ✓ Utilizarea terapiei cu antiagregante plachetare în AVC non-cardioembolic. **AAS, clopidogrelul** și **dipiridamolul cu eliberare prelungită asociat cu AAS** reprezintă terapia de primă linie (a se vedea **Tabelul 13–1**). Se limitează asocierea clopidogrel și AAS pentru pacienții cu istoric recent de infarct miocardic sau stenoză intracraniană, iar AAS se administrează în doze foarte mici, pentru a reduce riscul de sângerare.
  - ✓ Pentru pacienții cu fibrilație atrială și având o presupusă sursă cardiacă de embolism, se recomandă administrarea de anticoagulante pe cale orală: un antagonist al vitaminei K (**warfarină**), **apixaban, dabigatran** sau **rivaroxaban**.
- Tratamentul hipertensiunii arteriale după AVC ischemic reduce riscul recidivei. Ghidurile recomandă reducerea valorilor TA mai mari de 140/90 mmHg la pacienții cu AVC sau AIT după faza acută (primele 7 zile).

TABEL 13–2 Criterii de includere și excludere pentru utilizarea tPA în AVC ischemic acut

Criterii de includere
- Vârstă minimum 18 ani
- Diagnostic clinic de AVC ischemic cauzator al unui deficit neurologic cuantificabil
- Fereastră terapeutică pentru inițierea tratamentului <4,5 ore de la debutul simptomelor

Criterii de excludere
- Hemoragie intracraniană anterioară în antecedente
- Simptome sugestive de hemoragie subarahnoidiană
- Hemoragie internă activă
- Diateză hemoragică acută, incluzând, dar fără a se limita la o valoare a trombocitelor <100 000/mm^3 (<100 × 10^{12}/l)
- Pacientul a primit heparină în decurs de 48 de ore, ducând la creșterea aPTT
- Utilizare recentă a anticoagulantelor și creștere a INR (>1,7) sau TP (>15 secunde)
- Tratament cu inhibitori direcți ai trombinei sau cu inhibitori direcți ai factorului Xa cu teste de laborator relevante ridicate (cum ar fi aPTT, INR, număr de trombocite și ECT, TT sau teste adecvate de activitate a factorului Xa)
- Traumatisme craniene semnificative sau AVC recent, în ultimele 3 luni
- Puncție arterială într-o zonă necompresibilă în ultimele 7 zile
- Neoplasm intracranian, malformații arterio-venoase sau anevrism
- TAS >185 mmHg sau TAD >110 mmHg
- Glicemie <50 mg/dl (2,7 mmol/l)
- CT evidențiază infarctul multilobar (hipodensitate >1/3 emisferă cerebrală)

Criterii relative de excludere (ținând cont de raportul beneficiu/risc individual, se recomandă administrarea tPA chiar și în cazul în care există unul sau mai multe dintre criteriile următoare)
- Numai simptome minore sau care s-au ameliorat rapid
- Sarcină
- Criză epileptică la debutul simptomatologiei, cu disfuncție reziduală postictală
- Chirurgie majoră sau traumatism sever în ultimele 14 zile
- Hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal sau urinar declanșată în ultimele 21 de zile
- Infarct miocardic acut manifestat în ultimele 3 luni

Criterii suplimentare de excludere în fereastra terapeutică de 3 până la 4,5 ore de la debut
- Vârsta peste 80 de ani
- Tratament cronic cu anticoagulante orale
- Scor NIH al AVC >25 (AVC grav)
- AVC major evidențiat imagistic (>1/3 teritoriu ACM)
- Istoric medical concomitent de AVC și diabet zaharat

(aPTT, timp de tromboplastină parțială activată; CT, tomografie computerizată; TAS, tensiune arterială sistolică; TAD, tensiune arterială diastolică; ECT, timpul de coagulare a ecarinei; INR, raportul internațional normalizat; ACM, artera cerebrală mijlocie; NIH, *National Institute of Health*; PT, timp de protrombină; HAS, hemoragie subarahnoidiană; TT, timpul de trombină)

- **Statinele** reduc riscul de AVC cu aproximativ 30% la pacienții cu boală coronariană și dislipidemii. La pacienții cu AVC ischemic de origine aterosclerotică și care au LDL-C peste 100 mg/dl, se recomandă inițierea terapiei de intensitate mare cu statine pentru prevenirea AVC secundar.
- Se recomandă administrarea de **heparină cu greutate moleculară mică** sau administrarea subcutanată a unor doze mici de **heparină standard, nefracționată** (5 000 UI de trei ori pe zi) pentru prevenția trombozei venoase profunde la pacienții spitalizați, cu mobilitate scăzută din cauza AVC, pentru toate cazurile de AVC, cu excepția celor minore.

TERAPIA FARMACOLOGICĂ A AVC HEMORAGIC

- Nu există strategii farmacologice standard pentru tratamentul hemoragiilor intracerebrale. Se recomandă respectarea ghidurilor medicale de tratament al hipertensiunii arteriale, al presiunii intracraniene crescute și al altor complicații medicale la bolnavii în fază acută internați în secția de terapie intensivă neurologică.
- Toți pacienții cu hemoragie intracerebrală asociată administrării de warfarină trebuie să primească vitamina K intravenos și terapie de substituție a factorilor de coagulare afectați. Concentratul de complex de protrombină prezintă o serie de avantaje față de plasma proaspătă congelată, determinând o normalizare mai rapidă a INR și un risc mai mic de supraîncărcare cu lichide.
- Hemoragia subarahnoidiană produsă prin ruptura unui anevrism este adesea asociată cu ischemia cerebrală întârziată, în decurs de 2 săptămâni după episodul de sângerare. Vasospasmul vaselor cerebrale este considerat a fi responsabil pentru ischemia întârziată și apare între 4 și 21 de zile după hemoragie.
- Pentru a reduce incidența și severitatea deficitelor neurologice cauzate de ischemia întârziată se recomandă **nimodipina**, un blocant al canalelor de calciu, în doză de 60 mg la fiecare 4 ore timp de 21 de zile, alături de menținerea volumului intravascular utilizând terapie cu vasoconstrictoare.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Se monitorizează intensiv pacienții cu AVC acut pentru depistarea deteriorării neurologice (recurență sau extindere), a complicațiilor (tromboembolism, infecție) și a efectelor adverse ale terapiei.
- Cele mai frecvente cauze pentru deteriorarea stării clinice a pacienților cu AVC includ: (1) extinderea leziunii cerebrale primare; (2) dezvoltarea edemului cerebral și creșterea presiunii intracraniene; (3) urgență hipertensivă; (4) infecție (de ex., la nivelul tractului urinar și respirator); (5) tromboembolism venos; (6) anomalii ale electroliților și tulburări de ritm; și (7) AVC recurent.
- Pacienții aflați sub tratament cu alteplază sunt monitorizați pentru evidențierea unei posibile hemoragii prin examen neurologic, la fiecare 15 minute timp de 1 oră, apoi la fiecare jumătate de oră timp de 6 ore, la fiecare oră în următoarele 17 ore și, ulterior, la fiecare modificare.
- Pacienții aflați sub tratament cu AAS, clopidogrel, dipiridamol cu eliberare prelungită asociat cu AAS, warfarină și alte anticoagulante orale sunt monitorizați zilnic pentru detectarea unei posibile hemoragii.
- Pentru pacienții cărora li se administrează warfarină, se verifică zilnic INR și hemoglobina/hematocritul.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 20, „Stroke", autori Susan C. Fagan și David C. Hess, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Tromboembolismul venos

CAPITOLUL 14

- *Tromboembolismul venos* (TEV) apare în urma formării de trombi la nivelul circulației venoase și se manifestă prin tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP).

FIZIOPATOLOGIE

- Factorii de risc pentru TEV includ vârsta înaintată, istoricul de TEV și aspectele legate de triada lui Virchow: (1) stază venoasă (de ex., imobilitate și obezitate); (2) leziuni ale peretelui vascular (de ex., intervenții chirurgicale, traumatisme și catetere venoase); și (3) hipercoagulabilitate (de ex., malignitate, anomalii ale factorilor de coagulare, anticorpi antifosfolipidici și anumite medicamente).
- Cea mai frecvent întâlnită tulburare de hipercoagulabilitate ereditară este rezistența la proteina C activată (PCA) (prevalență la populația caucaziană 2%–7%), care crește de trei ori riscul de TEV. Preponderent, rezistența la PCA apare ca urmare a unei mutații genetice a factorului V (cunoscută sub numele de factor V Leiden), care îi conferă acestuia capacitatea de a rezista degradării induse de PCA.
- Mutația genei protrombinei, G20210A, este o altă tulburare de hipercoagulabilitate ereditară, a doua ca frecvență (prevalență la populația caucaziană 2%–4%) și conferă un risc de trei ori mai mare de apariție a TEV. Mutația crește protrombina circulantă și poate amplifica generarea de trombină.
- Deficitele ereditare de proteină C, proteină S și antitrombină apar la mai puțin de 1% din populație și pot crește cu până la 7 ori riscul de apariție a TEV pe parcursul vieții.
- Hemostaza normală menține integritatea sistemului circulator după lezarea vaselor sanguine. Alterarea sistemului celulelor endoteliale, ca urmare a procesului de lezare, determină activarea plachetară și inițierea cascadei coagulării mediată de factorul tisular. Aceasta culminează cu formarea de trombină și, în cele din urmă, a unui cheag de fibrină. Spre deosebire de hemostaza fiziologică, procesul patologic al TEV apare în absența deteriorării semnificative a peretelui vascular și poate fi declanșat de factorul tisular (FT), adus la locul formării trombului de microparticulele circulante. Trombii implicați în apariția TEV perturbă fluxul sanguin și provoacă frecvent o obstrucție completă a vaselor de sânge.
- Expunerea sângelui la endoteliul vascular deteriorat determină activarea trombocitelor, după legarea de proteinele de adeziune (de ex., factorul von Willebrand și colagenul). Plachetele activate recrutează trombocite suplimentare, ducând la formarea unui tromb plachetar. Acestea își schimbă forma și eliberează componente care susțin formarea continuă a trombilor la locul lezat. Trombocitele activate acumulate în tromb exprimă molecula de adeziune P-selectină, ceea ce facilitează captarea microparticulelor de origine sanguină, purtătoare ale factorului tisular, declanșând astfel formarea cheagurilor de fibrină prin cascada coagulării.
- Modelul conceptual al cascadei coagulării implică reacții care apar la suprafața celulară, în trei faze care se întrepătrund (**Fig. 14–1**):
  - ✓ *Inițiere:* Complexul FT/VIIa (cunoscut sub numele de tenaza extrinsecă sau X-aza), de la nivelul celulelor purtătoare de FT, care au fost expuse după lezarea peretelui vascular sau captate via P-selectină, activează cantități limitate de factori IX și X. Factorul rezultat, Xa, se asociază cu factorul Va și formează complexul protrombinazei, iar acesta din urmă scindează protrombina (factorul II) pentru a genera o cantitate mică de trombină (factorul IIa). Factorul IXa se deplasează la suprafața plachetelor activate care alcătuiesc trombul plachetar aflat în creștere. Inhibitorul căii factorului tisular (ICFT) reglează coagularea indusă de FT/VIIa, încheind rapid faza de inițiere.
  - ✓ *Amplificare:* Trombina produsă în timpul inițierii activează factorii V și VIII, care se leagă de suprafața plachetelor și sprijină generarea amplificată de trombină, ce apare în timpul fazei de propagare. Factorul XI legat de plachete este, de asemenea, activat de trombină în timpul fazei de amplificare.
  - ✓ *Propagare:* Factorul VIIIa/IXa (cunoscut ca tenaza intrinsecă) și complexele de protrombinază se adună la suprafața trombocitelor activate și accelerează generarea factorului Xa și, respectiv,

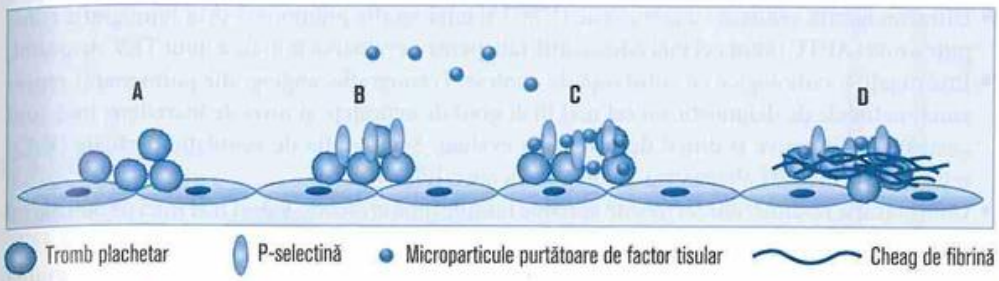


FIGURA 14–1. Modelul procesului patologic de formare a trombului: (A) plachetele activate aderă la endoteliul vascular; (B) plachetele activate exprimă P-selectina; (C) microparticulele patologice exprimă factorul tisular activ și sunt prezente în concentrație crescută în circulație – aceste microparticule se acumulează, probabil prin legarea de trombocitele activate care exprimă P-selectina; și (D) factorul tisular poate determina producerea de trombină, iar generarea trombinei contribuie la formarea trombilor plachetari și producerea de fibrină.

a trombinei, provocând o creștere bruscă a producției de trombină. Generarea de trombină este sprijinită și de factorul XIa legat de suprafețele plachetelor, care activează factorul IX pentru a forma o cantitate adițională de tenază intrinsecă.

- Apoi, trombina transformă fibrinogenul în monomeri de fibrină care precipită și polimerizează pentru a forma filamente de fibrină. Factorul XIIIa (activat, de asemenea, prin acțiunea trombinei) leagă covalent aceste filamente pentru a forma o rețea extinsă, care încorporează trombul format din plachetele agregate și celule roșii, formându-se astfel un cheag de fibrină stabilizat.
- Hemostaza este controlată de substanțe antitrombotice secretate de endoteliul intact, care este adiacent țesutului lezat. Trombomodulina modulează activitatea trombinei prin transformarea proteinei C în forma sa activă (PCA), care împreună cu proteina S, inactivează factorii Va și VIIIa. Aceasta împiedică răspândirea reacțiilor implicate în cascada coagulării la nivelul pereților vasculari nelezați. În plus, antitrombina circulantă inhibă trombina și factorul Xa. Heparan-sulfatul este secretat de celulele endoteliale și accelerează activitatea antitrombinei. Aceste mecanisme de autoreglare limitează formarea cheagurilor de fibrină în zona lezată.
- Sistemul fibrinolitic dizolvă trombii formați; plasminogenul inactiv este transformat în plasmină de activatorul tisular al plasminogenului (*tissue plasminogen activator* – tPA). Plasmina este o enzimă care degradează rețeaua de fibrină în produși finali solubili (cunoscuți ca produși de degradare ai fibrinei, din care fac parte D-dimerii).
- Trombii se pot forma în orice parte a circulației venoase, dar, de obicei, apar inițial la nivelul membrelor inferioare. Trombii izolați, de la nivelul venelor gambelor, rareori embolizează; cei formați în venele poplitee și în vene mai mari situate deasupra lor, au un risc mai mare de a emboliza și de a rămâne în artera pulmonară sau în una dintre ramurile acesteia, blocând astfel fluxul sanguin către plămâni și schimbul de gaze. Fără tratament, zona pulmonară afectată se necrozează și transportul oxigenului către alte organe vitale poate scădea, existând riscul de apariție a unui colaps circulator fatal.

TABLOU CLINIC

- Mulți pacienți nu dezvoltă simptome în timpul unui episod acut.
- Simptomele TVP pot include tumefierea unilaterală a piciorului, durere, sensibilitate, eritem și căldură locală. Semnele fizice pot include un cordon palpabil și un semn Homan pozitiv.
- Simptomele EP pot include tuse, durere sau constricție toracică, dispnee, palpitații, hemoptizie, amețeli sau vertij. Semnele EP includ tahipnee, tahicardie, diaforeză, cianoză, hipotensiune, șoc și colaps cardiovascular.
- Sindromul post-trombotic poate determina tumefierea cronică a extremităților inferioare, durere, sensibilitate, decolorarea pielii și ulcerații.

DIAGNOSTIC

- Evaluarea ar trebui să se concentreze pe identificarea factorilor de risc (a se vedea secțiunea „Fiziopatologie").

- Ultrasonografia venoasă cu compresie (USC) și angiografia pulmonară prin tomografie computerizată (APTC) sunt cel mai adesea utilizate pentru evaluarea inițială a unui TEV suspectat.
- Investigațiile radiologice cu substanță de contrast (venografie, angiografie pulmonară) reprezintă metodele de diagnostic cu cel mai înalt grad de acuratețe și nivel de încredere, însă sunt costisitoare, invazive și dificil de realizat și evaluat. Scintigrafia de ventilație-perfuzie (V/Q) reprezintă o metodă alternativă de diagnosticare a EP.
- Concentrația D-dimerilor serici este aproape întotdeauna crescută. Valori mai mici de 500 ng/ml (μg/l), împreună cu raționamentul clinic, sunt utile pentru excluderea diagnosticului de TEV.
- Metodele de evaluare clinică de tip checklist (de ex., scorul Wells) pot fi utilizate pentru a evalua probabilitatea ca un pacient să dezvolte sau nu TVP sau EP.

TRATAMENT

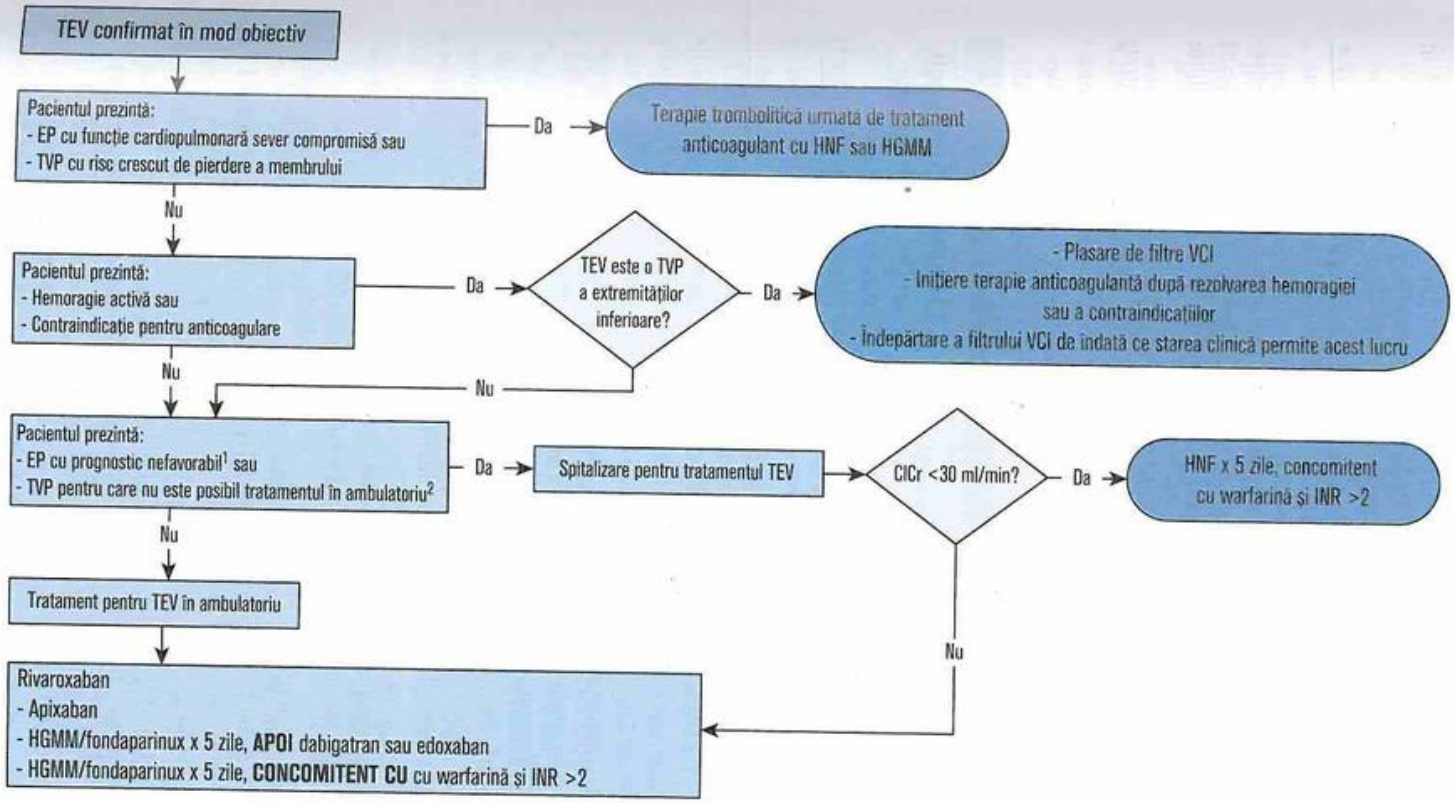
- Obiectivele tratamentului: obiectivul inițial este de a preveni apariția TEV în cadrul populațiilor la risc. Tratamentul TEV urmărește prevenirea creșterii trombilor și a embolizării lor, reducerea riscului de recurență și prevenirea complicațiilor pe termen lung (de ex., sindromul post-trombotic și hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică).

PREVENȚIA TEV

- Metodele nefarmacologice îmbunătățesc fluxul sanguin venos prin metode mecanice și includ ambulația precoce, ciorapii compresivi, dispozitivele de compresie pneumatică intermitentă (CPI) și filtrele amplasate pe vena cavă inferioară (VCI).
- Pacienții spitalizați cu afecțiuni medicale acute, care prezintă un risc crescut de apariție a TEV și risc redus de hemoragie, ar trebui să primească profilaxie farmacologică cu heparină nefracționată (HNF) în doză mică, heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) sau fondaparinux, pe parcursul internării sau până la restabilirea capacității de deplasare.
- În general, pacienții care au suferit intervenții chirurgicale non-ortopedice, care prezintă risc crescut de TEV și un risc hemoragic scăzut, ar trebui să primească tromboprofilaxie cu HNF în doză mică sau HGMM, plus ciorapi compresivi sau CPI.
- Tromboprofilaxia recomandată ulterior intervențiilor chirurgicale elective de înlocuire a articulațiilor poate include acid acetilsalicilic, warfarină cu doze ajustate, HNF, HGMM, fondaparinux, dabigatran, apixaban sau rivaroxaban, pentru cel puțin 10 zile postoperator. După o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire completă de șold și după chirurgia fracturilor de șold, studiile clinice susțin realizarea profilaxiei timp de 21 până la 35 de zile.
- Pentru obținerea de informații suplimentare privind strategiile de prevenție care țin cont de starea clinică și nivelul de risc al TEV, poate fi consultat ghidul *„Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition – Evidence-Based Clinical Practice Guidelines"*, publicat de *American College of Chest Physicians*.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT PENTRU TEV

- Anticoagularea reprezintă tratamentul de primă linie pentru TEV; TVP și EP sunt tratate similar (**Fig. 14–2**).
- După confirmarea, în mod obiectiv, a diagnosticului de TEV, terapia cu un anticoagulant cu acțiune rapidă ar trebui instituită cât mai repede posibil. Anticoagulantele pot fi administrate în ambulatoriu la majoritatea pacienților cu TVP și, în cazuri atent selecționate, la pacienți cu EP stabili hemodinamic.
- Durata adecvată pentru tratamentul anticoagulant inițial, în cazul primului episod acut de TEV, este de 3 luni la toți pacienții. Această durată este recomandată și în situațiile în care evenimentul trombotic inițial a fost asociat cu un factor de risc major tranzitoriu sau reversibil (de ex., intervenții chirurgicale, spitalizare).
- Continuarea terapiei cu anticoagulante este necesară pentru a preveni apariția de noi episoade de TEV, care nu sunt legate în mod direct de episodul precedent. Atunci când este posibil, o durată de tratament mai mare de 3 luni ar trebui luată în considerare la pacienții cu un prim episod tromboembolic neprovocat (idiopatic), din cauza unei rate relativ mari de recurență. În cazul pacienților cu TEV și cancer activ, tratamentul prelungit este rareori întrerupt, riscul de recurență fiind crescut.



[1]–Simptome severe, disfuncție renală, incapacitatea de a obține sau de a administra inițial tratamentul anticoagulant adecvat sau risc hemoragic crescut.
[2]–Scor PESI ≥86 puncte: vârstă (1 punct pentru fiecare an); sex masculin (10 puncte); cancer (30 puncte); insuficiență cardiacă (10 puncte); BPOC (10 puncte); frecvență cardiacă >110 bpm (20 puncte); frecvență respiratorie >30 bpm (20 puncte); temperatură <36°C (20 puncte); status mental alterat (60 puncte); saturația în O2 <90% (20 puncte).

(ClCr, clearance-ul creatininei; TVP, tromboză venoasă profundă; VCI, vena cavă inferioară; HGMM, heparină cu greutate moleculară mică; EP, embolie pulmonară; PESI, Indicele de severitate a emboliei pulmonare (*Pulmonary Embolism Severity Index*); HNF, heparină nefracționată; TEV, tromboembolism venos)

FIGURA 14–2. Tratamentul tromboembolismului venos (TEV)

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- Pacienții vor fi încurajați să facă mișcare, în măsura în care le permite simptomatologia.
- Ambulația, în asociere cu ciorapii compresivi, conduce la o reducere mai rapidă a durerii și a edemului decât un repaus total la pat și fără să existe o creștere a ratei de embolizare.
- Filtrele VCI ar trebui folosite doar atunci când anticoagulantele sunt contraindicate ca urmare a unei hemoragii active.
- Îndepărtarea trombului obstructiv, prin tromboliză sau trombectomie, poate fi necesară în cazuri de TVP ce pun în pericol viața sau integritatea membrelor.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

Anticoagulante orale directe (AOD)

- **Rivaroxaban** (Xarelto), **apixaban** (Eliquis) și **edoxaban** (Savaysa) sunt inhibitori orali selectivi, atât ai factorului Xa liber, cât și ai factorului Xa legat, de la nivelul trombului; nu necesită antitrombină pentru a-și exercita efectul anticoagulant. **Dabigatran** (Pradaxa) este un inhibitor oral selectiv, reversibil și direct al factorului II.
- În **Tabelul 14–1** sunt prezentate indicațiile și posologia pentru AOD. AOD vor fi administrate cu precauție la pacienții cu disfuncție renală.

TABEL 14–1 Indicațiile aprobate și posologia anticoagulantelor orale directe

	Profilaxia TEV după chirurgia ortopedică	Tratamentul episodului acut de TEV	Tratamentul prelungit al TEV (după primele 6 luni de terapie anticoagulantă)
Dabigatran	Nu este aprobată utilizarea	150 mg oral, de două ori pe zi, cu sau fără alimente, DUPĂ cel puțin 5 zile de tratament parenteral cu un anticoagulant	150 mg oral, de două ori pe zi, cu sau fără alimente
Rivaroxaban	10 mg oral, o dată pe zi, cu sau fără alimente, inițiat în primele 6–10 ore după intervenția chirurgicală, de îndată ce hemostaza este obținută și continuat timp de 12–35 zile postoperator	15 mg oral, de două ori pe zi, cu alimente, în zilele 1–21; apoi, începând cu ziua 22, 20 mg oral, o dată pe zi, cu alimente	20 mg oral, o dată pe zi, cu alimente
Apixaban	2,5 mg oral, de două ori pe zi, cu sau fără alimente, inițiat în primele 12–24 ore după intervenția chirurgicală și continuat timp de 12–35 zile postoperator	10 mg oral, de două ori pe zi, cu sau fără alimente, în zilele 1–7; apoi, începând cu ziua 8, 5 mg oral, de două ori pe zi, cu sau fără alimente	2,5 mg oral, de două ori pe zi, cu sau fără alimente
Edoxaban	Nu este aprobată utilizarea	60 mg oral, o dată pe zi, cu sau fără alimente, DUPĂ cel puțin 5 zile de tratament parenteral cu un anticoagulant	Nu este aprobată utilizarea

(TEV, tromboembolism venos)

- Pentru episoadele acute de TVP și EP, monoterapia orală cu rivaroxaban sau apixaban este non-inferioară terapiei tradiționale cu warfarină administrată simultan cu enoxaparină, având rate similare de recurență a TEV și, posibil, un risc mai redus de hemoragie majoră. Ambele medicamente sunt administrate inițial în doze mai mari, cu trecere ulterioară la dozele de întreținere. Până când vor fi disponibile informații suplimentare, aceste medicamente nu ar trebui folosite la pacienți cu ClCr mai mic de 25 ml/min (0,42 ml/s), cancer activ și la cei care necesită terapie trombolitică. Niciunul dintre aceste medicamente nu necesită monitorizarea de rutină a efectului anticoagulant. Ambele medicamente au costuri de achiziție ridicate și nu beneficiază de existența unor agenți de neutralizare eficace.
- Tratamentul cu edoxaban și dabigatran trebuie administrat doar după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant administrat subcutanat (sc.) cu HNF, HGMM sau fondaparinux. La pacienții ce prezintă un episod acut de TEV, aceste opțiuni de tratament s-au dovedit a fi non-inferioare terapiei cu warfarină în ceea ce privește riscul de recurență. În comparație cu warfarina, dabigatranul are un risc similar de sângerare majoră, în timp ce pentru edoxaban, acesta este semnificativ mai mic. Până când vor fi disponibile mai multe informații, acești agenți nu trebuie administrați pacienților cu EP instabili hemodinamic sau în cazul unui risc hemoragic crescut.
- Hemoragia este efectul advers cel mai frecvent întâlnit în cadrul terapiei cu AOD. Pacienții care prezintă sângerări semnificative ar trebui să primească terapie suportivă de rutină, fiind necesară întreruperea terapiei anticoagulante. Atunci când este necesar, în situații de urgență (de ex., hemoragii care pun viața în pericol) și în caz de intervenții chirurgicale de urgență, **idarucizumab** (Praxbind) 5 g iv. neutralizează rapid efectul anticoagulant al dabigatranului. Asocierea de acid acetilsalicilic și AOD aproape dublează rata sângerărilor și ar trebui evitată la majoritatea pacienților cu TEV. Rivaroxaban și apixaban interacționează cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4.

Heparine cu greutate moleculară mică (HGMM)

- HGMM, rezultate prin depolimerizare chimică sau enzimatică a HNF, reprezintă un amestec eterogen de glicozaminoglicani sulfatați și au aproximativ o treime din greutatea moleculară medie a HNF. Similar HNF, HGMM previn propagarea trombilor prin accelerarea acțiunii antitrombinei.
- În tratamentul TEV, HGMM administrate sc., în doze fixe, ajustate pe baza greutății corporale, prezintă o eficacitate cel puțin similară cu HNF administrată iv. În mare parte, HGMM au înlocuit HNF în tratamentul inițial al TEV, deoarece prezintă un profil farmacocinetic și farmacodinamic îmbunătățit și ușurință în administrare. Avantajele HGMM față de HNF includ: (1) răspuns legat de doză previzibil; (2) biodisponibilitate superioară la administrare subcutanată; (3) clearance independent de doză; (4) timp de înjumătățire mai lung; (5) incidență mai mică a trombocitopeniei; (6) necesitate redusă de asigurare a unei monitorizări de rutină prin teste de laborator.
- Pacienții cu TVP sau EP, aflați în stare stabilă, care au funcții vitale normale, risc hemoragic scăzut și nu prezintă comorbidități necontrolate care să necesite spitalizare, pot fi externați mai repede sau tratați exclusiv în ambulatoriu (dacă sunt considerați candidați potriviți). În general, pacienții cu EP care sunt instabili hemodinamic necesită spitalizare pentru inițierea tratamentului anticoagulant.
- Dozele recomandate (în funcție de greutatea corporală actuală) sunt:
  - ✓ **Enoxaparină** (Lovenox): pentru tratamentul episodului acut de TVP, cu sau fără EP, 1 mg/kg sc., la 12 ore sau 1,5 mg/kg la 24 ore;
  - ✓ **Dalteparină** (Fragmin): pentru tratamentul episodului acut de TVP, 200 unități/kg sc. la 24 ore (în SUA nu este aprobat de FDA pentru această indicație). Pentru tratamentul TEV în cazul pacienților cu cancer, se recomandă 200 unități/kg sc. la 24 ore timp de 30 zile, iar apoi 150 unități la 24 ore. Doza maximă zilnică este de 18 000 unități.
- În cazul pacienților fără cancer, după administrarea de HGMM timp de 5–10 zile, se va trece la un tratament pe termen lung cu warfarină.
- Monitorizarea de rutină pe baza testelor de laborator nu este necesară, deoarece răspunsul anticoagulant este previzibil după administrare sc. Anterior inițierii terapiei se obține o hemoleucogramă completă ce include numărătoarea trombocitelor și se determină creatinina serică. Pentru depistarea unor eventuale sângerări oculte, hemoleucograma completă se repetă la fiecare 5–10 zile în primele 2 săptămâni de tratament cu HGMM, iar după aceea, la fiecare 2–4 săptămâni. Determinarea activității anti-factor Xa este cea mai utilizată metodă de monitorizare

a terapiei cu HGMM; determinările de rutină nu sunt necesare pentru pacienții aflați în stare stabilă și care nu prezintă complicații. Monitorizarea poate fi utilă pentru pacienții cu afectare renală semnificativă, greutate mai mică de 50 kg, cu obezitate morbidă sau pentru cei care necesită o terapie mai lungă de 14 zile.

- Ca și în cazul altor anticoagulante, hemoragia este cel mai frecvent efect advers al HGMM, dar hemoragiile majore pot fi mai rar întâlnite decât în cazul HNF. În cazul apariției sângerărilor majore, se va administra **sulfat de protamină** iv., dar acesta nu neutralizează complet efectul anticoagulant. Doza recomandată de sulfat de protamină este de 1 mg pentru 1 mg de enoxaparină sau 1 mg pentru 100 unități anti-factor Xa de dalteparină administrate în ultimele 8 ore. O a doua doză de sulfat de protamină de 0,5 mg pentru 1 mg sau 100 unități anti-factor Xa se poate administra dacă sângerarea continuă. Dacă doza de HGMM a fost administrată în ultimele 8–12 ore, pot fi administrate doze mai mici de sulfat de protamină. Sulfatul de protamină nu este recomandat dacă HGMM s-a administrat cu mai mult de 12 ore în urmă.
- Trombocitopenia poate să apară în cazul HGMM, dar incidența trombocitopeniei induse de heparină (TIH) este de trei ori mai mică decât în cazul HNF. Tratamentul cu HGMM a fost asociat cu osteopenie, dar riscul de apariție a osteoporozei pare să fie mai mic pentru HGMM față de HNF.

Fondaparinux

- **Fondaparinux** (Arixtra) previne generarea trombilor și formarea cheagurilor prin inhibarea indirectă a activității factorului Xa, datorită interacțiunii cu antitrombina. Spre deosebire de HNF sau HGMM, fondaparinux inhibă doar activitatea factorului Xa.
- În cadrul terapiei unui episod acut de TEV, fondaparinux este o alternativă sigură și eficace la terapia cu HGMM. În mod similar, tratamentul se continuă cu administrarea de warfarină pe termen lung.
- Fondaparinux se administrează o dată pe zi, prin injecție sc., doza fiind stabilită în funcție de greutatea corporală: 5 mg dacă greutatea este mai mică de 50 kg, 7,5 mg dacă greutatea este cuprinsă între 50 și 100 kg și 10 mg pentru o greutate corporală mai mare de 100 kg.
- Pacienții aflați sub tratament cu fondaparinux nu necesită monitorizare de rutină, prin teste de laborator, a efectului anticoagulant. Înainte de începerea tratamentului, se evaluează funcția renală, deoarece fondaparinux este contraindicat dacă clearance-ul creatininei (ClCr) este mai mic de 30 ml/min (0,5 ml/s).

TABEL 14–2 **Posologia heparinei nefracționate administrată sub formă de perfuzie iv. continuă, în funcție de greutatea corporală[a]**

Indicație	Doza inițială de încărcare	Rata inițială de perfuzare
Tromboză venoasă profundă/embolie pulmonară	80–100 unități/kg Maxim = 10 000 unități	17–20 unități/kg/h Maxim = 2 300 unități/h
Timp de tromboplastină parțială activată (secunde)	**Rata de perfuzare pentru doza de întreținere** ***Ajustarea dozei***	
<37 (sau anti-factor Xa: <0,20 unități/ml [kU/l])	80 unități/kg în bolus, apoi se crește rata de perfuzare cu 4 unități/kg/h	
37–47 (sau anti-factor Xa: 0,20–0,29 unități/ml [kU/l])	40 unități/kg în bolus, apoi se crește rata de perfuzare cu 2 unități/kg/h	
48–71 (sau anti-factor Xa: 0,30–0,70 unități/ml [kU/l])	Nicio modificare	
72–93 (sau anti-factor Xa: 0,71–1 unități/ml [kU/l])	Se reduce rata de perfuzare cu 1–2 unități/kg/h	
>93 (sau anti-factor Xa >1 unități/ml [kU/l])	Se menține rata de perfuzare timp de 1 oră, după care se scade cu 3 unități/kg/h	

[a]Se utilizează greutatea corporală actuală pentru toate calculele. Greutatea corporală ajustată poate fi utilizată pentru pacienții obezi (>130% din greutatea corporală ideală).

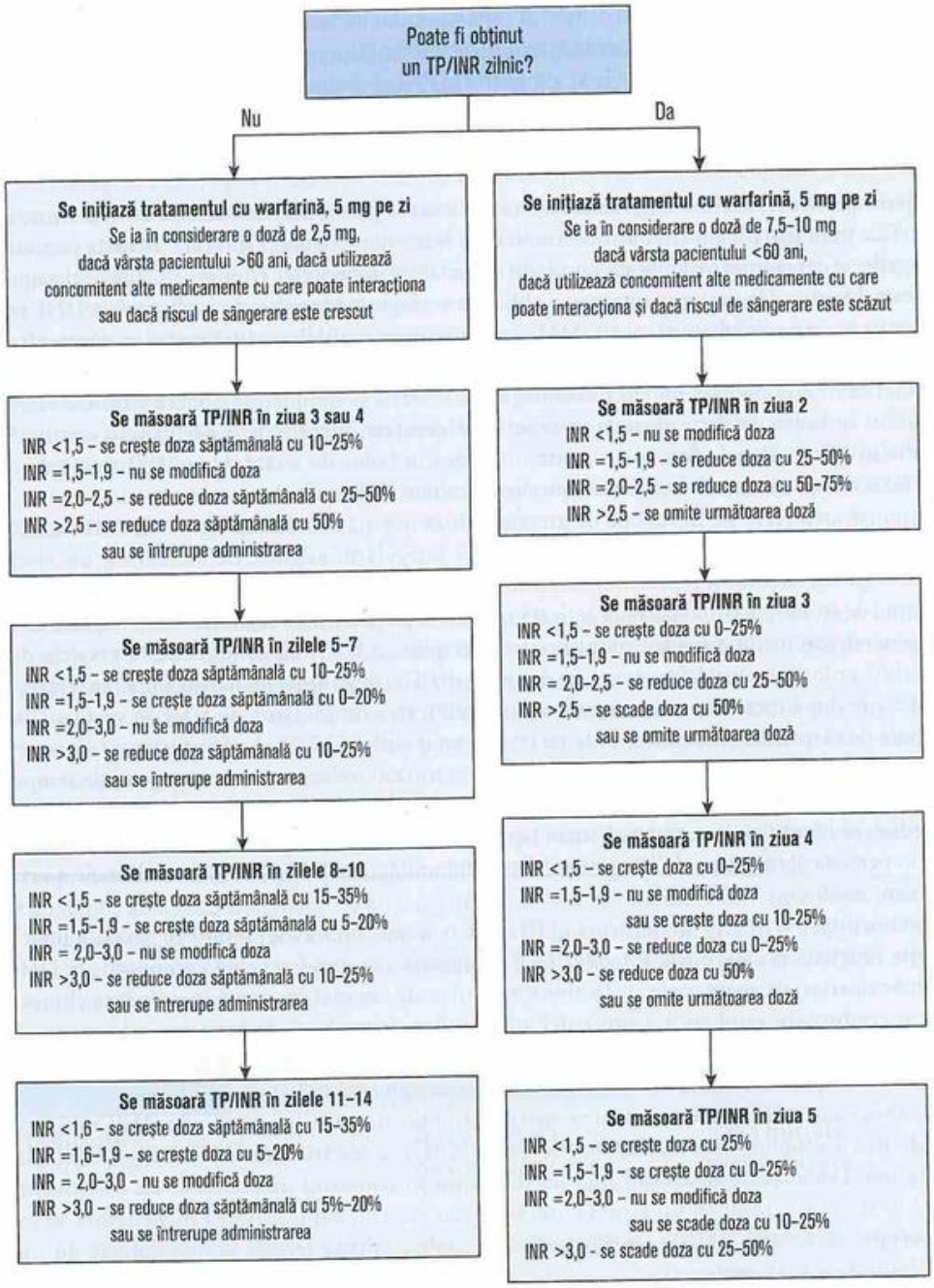
- Hemoragia este principalul efect advers al tratamentului cu fondaparinux. Este necesară efectuarea hemoleucogramei complete la începutul tratamentului și apoi periodic, pentru a detecta posibile sângerări oculte. Semnele și simptomele de hemoragie sunt monitorizate zilnic. Nu există un antidot specific pentru reversia activității antitrombotice exercitată de fondaparinux.

Heparină nefracționată

- **Heparina nefracționată** se leagă de antitrombină, ceea ce generează o modificare de conformație ce o face mult mai potentă în inhibarea activității factorilor IXa, Xa, XIIa și IIa. Aceasta previne creșterea și deplasarea trombilor, permițând sistemelor trombolitice endogene să lizeze cheagul format. Deoarece la unii pacienți nu s-a obținut un răspuns adecvat, administrarea de HNF iv. a fost în mare parte înlocuită cu HGMM sau fondaparinux. HNF are încă un rol major pentru pacienții cu un ClCr mai mic de 30 ml/min (0,5 ml/s).
- Atunci când este necesar un efect anticoagulant imediat și complet, se preferă administrarea HNF iv. în bolus, în doze ajustate în funcție de greutate, urmată de o perfuzie iv. continuă (**Tabelul 14-2**). Dozele fixe (de ex., administrarea în bolus de 5 000 de unități urmată de o perfuzie continuă cu 1 000 unități/h) produc rezultate clinice similare.
- Administrarea HNF sc. în funcție de greutate (doză inițială 333 unități/kg sc., urmată de 250 unități/kg la fiecare 12 ore), fără monitorizarea coagulării, asigură, de asemenea, un efect anticoagulant adecvat și reprezintă o opțiune mai puțin costisitoare pentru anumiți pacienți.
- Timpul de tromboplastină parțială activată (*activated partial thromboplastin time* – aPTT) este în general recomandat pentru monitorizarea terapiei cu HNF, cu condiția ca intervalele de referință proprii fiecărui laborator să fie definite. aPTT se determină înainte de inițierea terapiei și la 6 ore după începerea tratamentului sau modificarea dozei. Doza de HNF se va ajusta în funcție de răspunsul pacientului și de intervalul terapeutic al aPTT specific fiecărui laborator.
- Pe parcursul terapiei cu HNF, pacienții vor fi monitorizați îndeaproape pentru posibile semne și simptome de hemoragie. Dacă apare o sângerare majoră, administrarea de HNF se întrerupe imediat, se identifică și se tratează sursa hemoragiei și se administrează **sulfat de protamină** iv., în perfuzie lentă, timp de 10 minute (1 mg/100 unități de HNF perfuzată în ultimele 4 ore; maximum 50 mg).
- Trombocitopenia indusă de heparină (TIH) este o reacție imunologică rară ce necesită intervenție imediată și care poate fi fatală. TEV reprezintă cea mai frecventă complicație a TIH; tromboza arterială apare mai rar. Trombocitopenia este cea mai frecventă manifestare clinică, dar o confirmare serologică a prezenței anticorpilor dependenți de heparină este necesară pentru diagnosticul TIH. Utilizarea unei reguli de predicție clinică, cum ar fi scorul celor 4 **T** (Trombocitopenia, Timpul când a apărut scăderea numărului de trombocite sau tromboza, Tromboza sau AlTă explicație pentru apariția trombocitopeniei), poate îmbunătăți valoarea predictivă a monitorizării numărului de trombocite și a testării anticorpilor dependenți de heparină. Dacă apare un episod nou de tromboză în contextul unui număr de trombocite aflat în scădere asociat cu un scor 4T moderat sau crescut, administrarea de heparină se va întrerupe. În această situație, ca alternativă, ar trebui inițiată terapia anticoagulantă cu un inhibitor direct al trombinei.
- Utilizarea unor doze de HNF de 20 000 de unități pe zi sau mai mari, pe o perioadă de timp mai mare de 6 luni și mai ales în timpul sarcinii, este asociată cu o pierdere osoasă semnificativă și poate conduce la osteoporoză.

Warfarină

- **Warfarina** inhibă enzimele responsabile de interconversia ciclică a vitaminei K în ficat. Vitamina K în formă redusă este un cofactor necesar pentru carboxilarea factorilor de coagulare dependenți de vitamina K: II (protrombină), VII, IX și X și a proteinelor endogene C și S cu rol anticoagulant. Prin inhibarea aprovizionării cu vitamina K în formă redusă, care este necesară pentru producerea acestor proteine, terapia cu warfarină duce la formarea unor factori de coagulare cu activitate scăzută. Prin suprimarea formării de factori de coagulare deplin funcționali, warfarina previne formarea și propagarea trombilor. Timpul necesar pentru instalarea efectului anticoagulant depinde de timpul de înjumătățire al proteinelor coagulării (6 ore pentru factorul VII și 72 de ore pentru protrombină). Efectul antitrombotic complet este obținut doar după cel puțin 6 zile de la inițierea terapiei cu warfarină.



(INR, raport internațional normalizat [*International Normalized Ratio*], TP, timp de protrombină)

FIGURA 14–3. Inițierea terapiei cu warfarină

- Ca urmare a debutului lent al efectului, tratamentul cu warfarină trebuie inițiat concomitent cu terapia anticoagulantă injectabilă (HNF, HGMM sau fondaparinux), fiind necesară o suprapunere de cel puțin 5 zile și până la obținerea unui INR de cel puțin 2 sau mai mare, pe o perioadă de cel puțin 24 de ore.
- Recomandările pentru inițierea terapiei cu warfarină sunt prezentate în **Fig. 14–3**. Doza inițială de warfarină ar trebui să fie de 5 până la 10 mg pentru majoritatea pacienților și necesită ajustare periodică pentru a obține și menține valoarea INR între 2 și 3. Doze inițiale mai mici pot fi necesare la pacienți vârstnici, în caz de malnutriție, boală hepatică sau insuficiență cardiacă. Administrarea inițială a unor doze mai mari de 10 mg trebuie evitată.
- Monitorizarea terapiei cu warfarină se face în funcție de INR; în tratamentul TEV, valoarea țintă recomandată pentru INR este de 2,5, fiind considerată acceptabilă variația ei în intervalul 2–3. După un eveniment tromboembolic acut, se determină INR și hemoleucograma completă

înainte de inițierea terapiei cu warfarină și cel puțin o dată la 3 zile în prima săptămână de tratament. După instalarea răspunsului la tratament, se determină valoarea INR la fiecare 7–14 zile, până când acesta se stabilizează, apoi, ideal, la fiecare 4–12 săptămâni.

- În general, ajustarea dozelor de întreținere nu ar trebui să se facă mai frecvent de o dată la 3 zile. Ajustarea se face prin calcularea dozei săptămânale și reducerea sau creșterea acesteia cu 5% până la 25%. În urma modificării dozei, efectul anticoagulant complet nu va fi evident decât după 5 până la 7 zile.
- Principalul efect advers al warfarinei este hemoragia, care poate varia de la o formă ușoară la una care poate pune viața în pericol. Nu provoacă hemoragie per se, dar exacerbează sângerarea la nivelul unor leziuni deja existente și facilitează apariția unor sângerări abundente în urma unor leziuni banale, minore. Riscul de apariție a sângerării crește odată cu intensitatea terapiei anticoagulante; prin urmare, ajustarea valorilor INR crescute este importantă pentru reducerea riscului de sângerare:
  - ✓ Dacă valoarea INR este mai mare de 4,5, fără semne evidente de sângerare, aceasta poate fi scăzută prin oprirea administrării warfarinei, ajustarea dozei de warfarină și/sau administrarea unei doze mici de vitamina K pentru a scurta timpul de revenire la valoarea INR normală. Deși vitamina K poate fi administrată parenteral sau oral, se preferă calea orală atunci când nu este prezentă o hemoragie severă.
  - ✓ Dacă valoarea INR este cuprinsă între 5 și 10 și nu sunt prezente sângerări, utilizarea de rutină a vitaminei K nu este recomandată, deoarece, comparativ cu intervenția simplă de oprire a administrării de warfarină, nu s-a demonstrat că aceasta influențează riscul de apariție a unor sângerări ulterioare sau a tromboembolismului.
  - ✓ Dacă valoarea INR este mai mare de 10 și nu există semne de sângerare, se recomandă administrarea orală de vitamina K (**fitomenadionă** 2,5 mg). Vitamina K va fi utilizată cu precauție la pacienții cu risc crescut de tromboembolism recurent, din cauza riscului de supracorecție a INR.
- Pacienții care prezintă sângerări majore în urma administrării de warfarină necesită terapie suportivă. De asemenea, se recomandă un concentrat de complex protrombinic cu patru factori și vitamina K, 5 până la 10 mg, administrată iv. lent în perfuzie, pentru anularea rapidă a efectului anticoagulant.
- Efectele adverse non-hemoragice ale warfarinei includ apariția rară a sindromului „picioarelor roz" și a necrozei cutanate.
- Din cauza numeroaselor interacțiuni ale warfarinei, de tip medicament-aliment și medicament-medicament, se recomandă monitorizarea îndeaproape a INR și determinări adiționale ale acestuia la inițierea sau întreruperea terapiei cu alte medicamente sau în cazul apariției unei modificări în consumul de alimente ce conțin vitamina K.

Trombolitice

- Agenții trombolitici sunt enzime proteolitice care facilitează conversia plasminogenului în plasmină, aceasta din urmă degradând ulterior matricea de fibrină.
- Majoritatea pacienților cu TEV nu necesită terapie trombolitică. Tratamentul ar trebui rezervat pacienților cu TVP proximală extensivă (de ex., ileofemurală), care se prezintă în decurs de 14 zile de la debutul simptomelor, au un status funcțional bun și un risc hemoragic scăzut.
- Pacienții cu EP masivă și care sunt, în mod evident, compromiși hemodinamic (hipotensiune sau șoc) ar trebui să primească terapie trombolitică, în cazul în care aceasta nu este contraindicată din cauza riscului de sângerare.
- În cazul TVP, tromboliza direcționată pe cateter este preferată, dacă expertiza și resursele adecvate sunt disponibile. Este recomandată o terapie anticoagulantă de aceeași durată și intensitate ca pentru pacienții care nu sunt supuși trombolizei. Pacienții cu TVP la nivelul venelor iliace și femurale comune, prezintă cel mai mare risc de sindrom post-trombotic și pot să beneficieze cel mai mult în urma utilizării strategiilor de eliminare a trombului.
- În cazul pacienților cu EP masivă, manifestată prin șoc și colaps cardiovascular (~5% dintre pacienții cu EP), este necesară administrarea terapiei trombolitice împreună cu intervenții agresive precum expansiune volemică, terapie vasopresoare, intubare și ventilație mecanică. În cazul acestor pacienți, tratamentul trombolitic se va administra imediat, pentru a reduce riscul

de progresie la insuficiență multiplă de organe și sisteme și deces. În orice situație, riscul de deces ca urmare a EP ar trebui să depășească riscul de sângerare severă asociat terapiei trombolitice.

- **Alteplaza** (Actilyse) 100 mg administrată în perfuzie iv., pe parcursul a 2 ore, este cel mai utilizat tratament trombolitic la pacienții cu EP.
- Înainte de utilizarea terapiei trombolitice pentru EP, ar trebui administrate doze terapeutice complete de HNF iv. În timpul terapiei trombolitice, administrarea iv. de HNF poate fi continuată sau oprită; practica cea mai comună în Statele Unite este de a opri tratamentul cu HNF.
- După finalizarea terapiei trombolitice se determină aPTT. Dacă aPTT este mai mic de 80 de secunde, se începe perfuzia cu HNF și se ajustează doza pentru a menține aPTT în intervalul de referință. Dacă valoarea aPTT post-tratament este mai mare de 80 de secunde, aceasta se va reevalua la fiecare 2 până la 4 ore; atunci când aPTT va fi mai mic de 80 de secunde, se va iniția perfuzia cu HNF.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Se monitorizează pacienții pentru a urmări dispariția simptomelor, apariția recurențelor, a simptomelor sindromului post-trombotic și a efectelor adverse ale anticoagulantelor.
- Se monitorizează cu atenție hemoglobina, hematocritul și tensiunea arterială, pentru a detecta sângerările care pot să apară în urma terapiei cu anticoagulante.
- Se efectuează teste de coagulare (aPTT, TP și INR) înainte de inițierea terapiei, pentru a stabili valorile inițiale ale pacientului și pentru a ghida terapia anticoagulantă ulterioară.
- Se adresează întrebări pacienților ce urmează tratament cu warfarină în ambulatoriu, cu privire la aderența la recomandările de dozare anterioare, utilizarea altor medicamente, modificări ale stării de sănătate și eventuale simptome ca urmare a hemoragiei și complicațiilor tromboembolice. Orice modificări apar în ceea ce privește medicația administrată concomitent, trebuie investigate cu atenție. Trebuie evaluat consumul alimentelor bogate în vitamina K.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 19, „Venous Thromboembolism", autori Daniel M. Witt, Nathan P. Clark și Sara R. Vazquez, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

SECȚIUNEA 3
AFECȚIUNI DERMATOLOGICE

Terry L. Schwinghammer

CAPITOLUL 15

Acneea vulgară

- *Acneea* reprezintă o afecțiune comună, de obicei autolimitantă, care se manifestă prin inflamarea foliculilor sebacei de la nivelul feței și al trunchiului superior.

FIZIOPATOLOGIE

- De obicei, acneea începe în perioada prepubertară și evoluează ulterior, deoarece producția de androgeni și activitatea glandei sebacee cresc odată cu dezvoltarea gonadelor.
- Acneea evoluează în patru etape: (1) secreție de sebum mărită, produsă de glandele sebacee, (2) colonizare foliculară cu *Propionibacterium acnes* (și lipoliza, sub acțiunea acestor bacterii, a trigliceridelor din sebum cu formare de acizi grași liberi), (3) eliberare de mediatori ai inflamației și (4) o cheratinizare foliculară crescută.
- Androgenii circulanți determină o mărire a dimensiunii și a activității glandelor sebacee. Apare o cheratinizare crescută a celulelor epidermice și formarea unui folicul sebaceu obstruat, numit *microcomedone*. Celulele aderă una la cealaltă, formând un dop cheratinos dens. Sebumul, produs în cantități mai mari, este reținut în interiorul foliculului de dopul de cheratină și se solidifică, contribuind la formarea comedoanelor închise sau deschise.
- Acumularea sebumului în folicul facilitează proliferarea bacteriei anaerobe *Propionibacterium acnes*, care generează un răspuns al celulelor T, ducând la inflamație. *P. acnes* produce o lipază ce hidrolizează trigliceridele din sebum la acizi grași liberi, care pot determina o creștere a cheratinizării și conduc la formarea microcomedonului.
- Comedonul închis (punctul alb) este prima leziune vizibilă a acneei. Este aproape complet obstruat și are tendință de rupere.
- Un comedon deschis (punctul negru) se formează când dopul se extinde spre porțiunea superioară a canalului folicular și dilată deschiderea acestuia. Acneea caracterizată prin prezența comedoanelor deschise și închise este denumită *acnee non-inflamatorie*.
- Formarea puroiului apare din cauza încorporării neutrofilelor în folicul în timpul procesului inflamator și a eliberării de chemokine generate de *P. acnes*. De asemenea, *P. acnes* produce enzime care cresc permeabilitatea peretelui folicular, determinând ruperea acestuia, iar astfel se eliberează în dermă cheratină, lipide și acizi grași liberi iritanți. Leziunile inflamatorii care se pot forma și care duc la apariția cicatricelor includ pustule, noduli și chisturi.

TABLOU CLINIC

- Leziunile apar de obicei pe față, spate, regiunea superioară a pieptului și umeri. Severitatea variază de la o formă comedoniană ușoară la o formă de acnee imflamatorie gravă. Afecțiunea este clasificată ca ușoară, moderată sau severă, în funcție de tipul și de gravitatea leziunilor.
- Vindecarea completă a leziunilor poate dura câteva luni, iar fibroza care apare în procesul de vindecare poate duce la formarea de cicatrice permanente.

DIAGNOSTIC

- Diagnosticul este stabilit prin evaluarea pacientului, care include observarea leziunilor și excluderea altor cauze potențiale (de ex., acneea indusă de medicamente). Pentru a stabili severitatea acneei, sunt utilizate o serie de sisteme diferite.

TRATAMENT

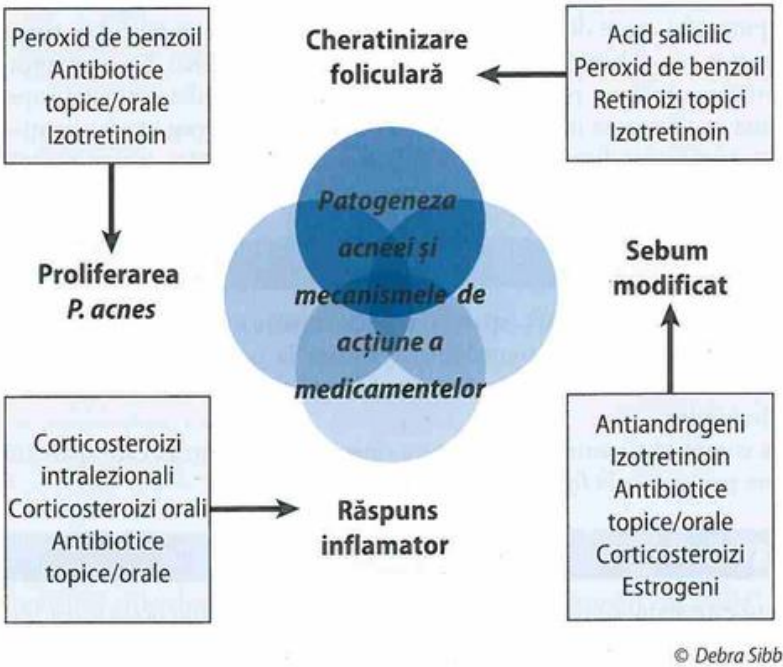
- Obiectivele tratamentului: reducerea numărului și a severității leziunilor, îmbunătățirea aspectului, încetinirea evoluției, limitarea duratei și a recurențelor, prevenirea desfigurării asociate cicatricelor și hiperpigmentării și evitarea suferinței psihologice.

PRINCIPII GENERALE (FIG. 15–1)

- Acneea este considerată o boală cronică pentru care se justifică un tratament timpuriu și agresiv. Frecvent, pentru rezultate optime este necesară o terapie de întreținere. Complianța la tratamentul de lungă durată este crucială pentru controlul bolii pe termen lung.
- Îndepărtarea ocluziei foliculare va opri procesul de formare a acneei. Măsurile farmacologice și nefarmacologice ar trebui să fie direcționate spre curățarea, reducerea factorilor declanșatori (*trigger*) și terapia combinată ce vizează toate cele patru mecanisme patogenice.
- Frecvent, terapia combinată este mai eficientă decât monoterapia și poate reduce reacțiile adverse și minimiza rezistența sau toleranța la tratamentele individuale.
- Terapia topică (locală) constituie tratamentul standard pentru acneea ușoară până la moderată, în timp ce pentru acneea moderată până la severă este necesară terapie sistemică.
- Tratamentul de primă linie și de linia a doua și a treia ar trebui selectat și modificat în funcție de severitatea și stadiul bolii. Tratamentul este orientat spre controlul bolii, nu spre vindecare. Regimurile terapeutice ar trebui să fie reduse treptat în timp, ajustate în funcție de răspuns.
- Se asociază cel mai mic număr de agenți terapeutici la cele mai mici doze posibile pentru a asigura eficacitatea, siguranța, evitarea rezistenței și complianța la tratament. După ce s-a obținut controlul bolii, se simplifică regimul, dar se continuă cu o terapie supresivă.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- Se încurajează pacientul să evite factorii agravanți, să mențină o dietă echilibrată și să controleze nivelul de stres.
- Pacienții ar trebui să-și curețe suprafața afectată de maximum două ori pe zi, fie cu un săpun blând, neparfumat, opac sau cu un săpun de glicerină, fie cu un produs de curățare fără săpun. Gomajul ar trebui redus la minimum pentru a preveni ruptura foliculară.



© Debra Sibbald

FIGURA 15–1. Patogeneza acneei și mecanismele de acțiune a medicamentelor

- Extracția comedoanelor are ca rezultat îmbunătățirea imediată a aspectului cosmetic, dar nu a fost testată pe scară largă în cadrul unor studii clinice.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

- *Acnee comedoniană non-inflamatorie*: Sunt selectați agenții topici care vizează o cheratinizare crescută prin producerea exfolierii. Medicamentele de elecție sunt retinoizii topici (în special adapalen). Se pot avea în vedere peroxidul de benzoil sau acidul azelaic.
- *Acnee inflamatorie papulo-pustuloasă ușoară până la moderată*: Este important să se reducă populația de *P. acnes*. Prima alegere terapeutică este reprezentată de produse ce conțin o combinație de doze fixe, fie de adapalen și peroxid de benzoil, fie de clindamicină topică și peroxid de benzoil. Ca alternativă, se poate utiliza un alt retinoid topic asociat cu un alt agent antimicrobian topic, cu sau fără peroxid de benzoil. De asemenea, se poate recomanda acid azelaic sau peroxid de benzoil. În cazul în care afecțiunea este mai extinsă, se recomandă o asociere a unui antibiotic sistemic cu adapalen pentru acneea papulo-pustuloasă moderată. Dacă există limitări de utilizare a agenților terapeutici de primă intenție, celelalte soluții includ produse ce conțin o combinație de doze fixe de eritromicină și tretinoin, o asociere de doze fixe de izotretinoin și eritromicină sau zinc pe cale orală. În cazul în care afecțiunea este extinsă, se poate lua în considerare o asociere a unui antibiotic sistemic cu peroxid de benzoil sau cu adapalen în combinație de doze fixe cu peroxid de benzoil.
- *Acnee papulo-pustuloasă severă sau acnee nodulară moderată*: Tratamentul de primă intenție este monoterapia cu izotretinoin oral. Soluțiile includ antibiotice sistemice asociate cu adapalen, cu o combinație de doze fixe de adapalen și peroxid de benzoil ori asociate cu acid azelaic. Dacă există limitări privind utilizarea acestor agenți, se vor recomanda antiandrogeni în asociere cu antibiotice, pe cale orală sau tratamente topice ori antibiotice sistemice în asociere cu peroxid de benzoil.
- *Acnee nodulară sau conglobată*: Tratamentul de primă intenție este monoterapia cu izotretinoin oral. O altă soluție este administrarea antibioticelor sistemice, asociate cu acid azelaic. Dacă există limitări în utilizarea acestor agenți, se vor recomanda antiandrogeni în asociere cu antibiotice, pe cale orală, antibiotice sistemice asociate cu adapalen, peroxid de benzoil ori combinații de doze fixe de adapalen–peroxid de benzoil.
- *Terapie de întreținere pentru acnee*: Cel mai mult se recomandă retinoizii topici (adapalen, tazaroten sau tretinoin). O altă variantă este acidul azelaic topic. Terapia de întreținere începe de obicei după o perioadă de tratament inițial de 12 săptămâni și este continuată timp de 3–4 luni. Poate fi necesară o durată mai lungă pentru a preveni recidiva la întreruperea tratamentului. Pentru a minimiza riscul de apariție a rezistenței la antibiotice, nu este recomandată o terapie de lungă durată cu antibiotice.

Exfolianți (Agenți pentru peeling)

- Acești agenți induc o uscare ușoară continuă și exfoliere prin iritație, deteriorând straturile superficiale ale pielii și provocând inflamația. Aceasta stimulează mitoza, îngroșarea epidermei și creșterea numărului de celule cornoase, descuamarea și eritemul. Reducerea transpirației are ca rezultat apariția unei suprafețe uscate, mai puțin grase și poate ameliora leziunile pustulare.
- **Rezorcinolul** este mai puțin cheratolitic față de acidul salicilic și, când se utilizează în monoterapie, este clasificat de *Food and Drug Administration* (FDA) din SUA în categoria a II-a (nu este recunoscut ca fiind sigur și eficient). FDA consideră că rezorcinolul 2% și monoacetatul de rezorcinol 3% sunt substanțe sigure și eficiente când se utilizează în combinație cu sulful, în concentrație de 3% până la 8%. Rezorcinolul este iritant și sensibilizant și nu ar trebui aplicat pe suprafețe mari sau pe piele lezată. La unele persoane cu piele închisă, produce o colorație maro-închis, reversibilă.
- **Acidul salicilic** este cheratolitic, are o activitate antibacteriană redusă împotriva *P. acnes* și prezintă o activitate antiinflamatoare redusă la concentrații de până la 5%. Acidul salicilic este recunoscut de FDA ca sigur și eficient, dar poate avea o potență mai redusă decât peroxidul de benzoil sau retinoizii topici. Produsele pe bază de acid salicilic sunt utilizate frecvent ca terapie de primă linie pentru acneea ușoară, deoarece sunt disponibile fără

prescripție în concentrații de până la 2%. Cu prescripție se pot utiliza și concentrații între 5% și 10%, începând de la concentrații mici și mărind concentrația pe măsură ce pielea dezvoltă toleranță la efectul iritant. Acidul salicilic este utilizat frecvent atunci când pacienții nu tolerează retinoizii topici din cauza iritației pielii.

- **Sulful** este cheratolitic și are activitate antibacteriană. Poate determina ameliorarea rapidă a pustulelor și a papulelor, maschează leziunile și produce o iritație care duce la exfolierea pielii. Se utilizează sulful precipitat sau sulful coloidal, în concentrații cuprinse între 2% și 10%. Deși se asociază frecvent cu acidul salicilic sau cu rezorcinolul pentru a crește efectul, utilizarea sa este limitată de mirosul neplăcut și de existența altor agenți mai eficienți.

Retinoizi topici

- Retinoizii reduc obstrucția în interiorul foliculului și sunt utili atât pentru acneea comedoniană, cât și pentru acneea inflamatorie. Aceștia normalizează descuamarea cheratinocitelor și au principii active cheratolitice. Inhibă formarea microcomedoanelor, reduc numărul de comedoane mature și de leziuni inflamatorii.
- Retinoizii topici sunt siguri, eficienți și economici pentru tratarea tuturor cazurilor de acnee, cu excepția celor mai severe. Aceștia ar trebui să constituie primul pas în tratamentul acneei moderate, singuri sau în combinație cu antibiotice și peroxid de benzoil, revenind la retinoizi singuri pentru terapia de întreținere după ce s-au obținut rezultatele adecvate. Reacțiile adverse includ eritem, xeroză, senzație de arsură și descuamare.
- Retinoizii ar trebui să fie aplicați pe durata nopții, la o jumătate de oră după curățare, la început o dată la două nopți timp de 1–2 săptămâni, pentru reducerea iritației. Dozele pot fi crescute numai după 4–6 săptămâni de tratament cu cea mai redusă concentrație și modul cel mai puțin iritant.
- **Tretinoin** (acid retinoic și vitamina A acidă) este disponibil ca soluție în concentrație de 0,05% (cel mai iritant); geluri 0,01% și 0,025%; creme 0,025%, 0,05% și 0,1% (cele mai puțin iritante). Tretinoinul nu ar trebui să fie utilizat de femeile însărcinate din cauza riscului pentru făt.
- **Adapalen** (Differin) este retinoidul topic de primă intenție atât pentru tratamentul propriu-zis, cât și pentru terapia de întreținere deoarece este la fel de eficient, dar mai puțin iritant decât alți retinoizi topici. Adapalenul este disponibil în concentrație de 0,1% sub formă de gel, cremă, soluție alcoolică și comprese impregnate. Este disponibil și sub formă de gel în concentrație de 0,3%.
- **Tazaroten** (Tazorac) este la fel de eficace precum adapalen în ceea ce privește reducerea numărului de leziuni non-inflamatorii și inflamatorii, dar aplicat cu o frecvență redusă la jumătate. În comparație cu tretinoinul, este la fel de eficient pentru comedoane și mai eficient pentru leziunile inflamatorii când se aplică o dată pe zi. Produsul este disponibil sub formă de gel sau cremă în concentrație de 0,05% și 0,1%.

Agenți antibacterieni topici

- **Peroxidul de benzoil** este bactericid, suprimă producția de sebum și reduce acizii grași liberi, care sunt comedogenici și factori declanșatori ai inflamației. Este util atât pentru acneea inflamatorie, cât și pentru cea non-inflamatorie. Acțiunea sa începe rapid și poate reduce numărul de leziuni inflamate în decurs de 5 zile. Utilizat singur sau în combinație, peroxidul de benzoil constituie terapia standard pentru acneea papulo-pustuloasă ușoară până la moderată. Este un agent de primă intenție când este asociat cu adapalen pentru majoritatea pacienților cu acnee vulgară inflamatorie ușoară până la moderată și de linia a doua pentru pacienții cu acnee comedoniană non-inflamatorie. Se asociază frecvent cu retinoizi topici sau un antimicrobian. Pentru terapia de întreținere, peroxidul de benzoil se poate adăuga la un retinoid topic.
- Sunt disponibile săpunuri, loțiuni, creme, produse de spălare și geluri, toate în concentrații de la 1% până la 10%. Toate preparatele care conțin un singur agent sunt disponibile fără prescripție. De obicei, produsele sub formă de gel au potența cea mai mare, în timp ce loțiunile, cremele și săpunurile au o potență mai redusă. Preparatele de tip gel pe bază de alcool provoacă în general mai multă uscăciune și iritație.

- Terapia ar trebui inițiată plecând de la concentrația cea mai redusă (2,5%) într-o formulă pe bază de apă sau într-un hidrogel 4%. După obținerea toleranței, concentrația poate fi crescută la 5% sau se poate schimba baza cu acetonă, cu un gel alcoolic sau cu o pastă. Este important ca produsul să fie îndepărtat dimineața prin spălare. În timpul zilei, ar trebui să se aplice o cremă de protecție solară.
- Reacțiile adverse ale peroxidului de benzoil includ uscarea pielii, iritație și, rareori, dermatită de contact alergică. Poate albi părul și îmbrăcămintea.
- **Eritromicina** și **clindamicina topice** au devenit mai puțin eficiente din cauza rezistenței *P. acnes*. Adăugarea peroxidului de benzoil sau a retinoizilor topici la macrolide este mai eficientă decât monoterapia cu antibiotice. Se preferă clindamicina datorită acțiunii și lipsei absorbției sistemice. Este disponibilă ca preparat topic cu un singur ingredient sau în combinație cu peroxidul de benzoil. Eritromicina este disponibilă singură sau în combinație cu acidul retinoic ori cu peroxidul de benzoil.
- **Acidul azelaic** (Azelex) are activitate antibacteriană, antiinflamatoare și comedolitică. Este utilizat pentru acneea inflamatorie ușoară până la moderată, dar are eficacitate limitată în comparație cu alte terapii. Reprezintă o altă variantă la terapia de primă intenție pentru acneea comedoniană și pentru toate tipurile de acnee inflamatorie, în special în combinație cu alte substanțe. Este, de asemenea, o altă soluție pentru retinoizii topici privind terapia de întreținere. Acidul azelaic este bine tolerat, având ca efecte adverse pruritul, senzația de arsură, înțepătură și furnicături, care apar la 1% până la 5% dintre pacienți. Eritemul, uscarea, descuamarea și iritația apar la mai puțin de 1% dintre pacienți. Acidul azelaic este disponibil ca formule de tip cremă în concentrație de 20% și gel în concentrație de 15%, care se aplică de obicei de două ori pe zi (dimineața și seara) pe pielea curată și uscată. La majoritatea pacienților, apare o ameliorare în decursul a 4 săptămâni, dar tratamentul poate fi continuat pe o perioadă de câteva luni, dacă este necesar.
- **Dapsona** gel topic 5% (Aczone) reprezintă o sulfonă care are proprietăți antiinflamatoare și antibacteriene, care ameliorează atât acneea inflamatorie, cât și acneea non-inflamatorie. Produsul poate fi util pentru pacienți cu sensibilitate sau intoleranță la agenții antiacneici convenționali și se poate folosi în cazul pacienților alergici la sulfonamide. Gelul topic cu 5% dapsonă a fost utilizat singur sau în combinație cu adapalen sau peroxid de benzoil, dar poate fi mai iritant decât alți agenți topici.

Antibacteriene orale

- Antibioticele sistemice reprezintă terapia standard pentru acneea moderată și severă și pentru acneea inflamatorie rezistentă la tratament. Din cauza creșterii rezistenței bacteriene, pacienții cu forme mai puțin severe nu ar trebui tratați cu antibiotice orale și, când este posibil, durata tratamentului ar trebui limitată (de ex., 6–8 săptămâni).
- **Eritromicina** este eficientă dar, din cauza rezistenței bacteriene, utilizarea sa ar trebui limitată la pacienții care nu pot folosi un derivat al tetraciclinei (de ex., gravide și copii <8 ani).
- **Ciprofloxacina**, **trimetoprim-sulfametoxazol** și **trimetoprimul** singur sunt recomandate în cazuri în care nu se pot utiliza alte antibiotice sau când acestea sunt ineficiente.
- **Tetraciclinele** (**minociclina** și **doxiciclina**) au efecte antibacteriene și antiinflamatoare. Tetraciclina nu mai reprezintă medicamentul de elecție în această familie din cauza interacțiunilor cu alimentele, care determină reducerea absorbției și a eficacității antibacteriene și antiinflamatoare. Minociclina a fost asociată cu hiperpigmentarea pielii, a mucoaselor și a dinților; de asemenea, în funcție de doză, poate produce amețeli, urticarie, sindrom de hipersensibilitate, hepatită autoimună, un sindrom asemănător lupusului eritematos sistemic și un sindrom de tip boala serului. Doxiciclina este un factor fotosensibilizant, în special în doze mari.

Agenți antiseboreici

- **Izotretinoinul** scade producția de sebum, inhibă dezvoltarea *P. acnes* și reduce inflamația. Este aprobat pentru tratamentul acneei nodulare refractare severe. De asemenea, este util pentru acneea mai puțin severă, care este rezistentă la tratament sau care produce cicatrice ori tulburări psihologice. Izotretinoinul este singurul medicament pentru tratamentul acneei, care produce o remisiune prelungită.

- Doza aprobată este de 0,5–2 mg/kg/zi, administrată de obicei în decursul a 20 de săptămâni. Absorbția medicamentului este mai mare dacă se administrează în timpul mesei. Agravarea inițială se poate minimiza dacă se începe cu doze de 0,5 mg/kg/zi sau mai puțin. Alternativ, pot fi utilizate doze mai mici pentru perioade mai lungi de timp, cu o doză cumulativă totală de 120 până la 150 mg/kg.
- Efectele adverse sunt frecvente și sunt adesea dependente de doză. Aproximativ 90% dintre pacienți prezintă efecte muco-cutanate; cele mai frecvente sunt uscarea gurii, a nasului și a ochilor. Cheilita și descuamarea pielii apar la mai mult de 80% dintre pacienți. Efectele sistemice includ creșterea tranzitorie a colesterolului seric și a trigliceridelor, creșterea valorilor creatin-kinazei, hiperglicemie, fotosensibilitate, hipertensiune intracraniană benignă, valori anormale ale testelor hepatice, modificări osoase, artralgii, rigiditate musculară, cefalee și o incidență ridicată a teratogenității. Pacienții ar trebui să fie consiliați și evaluați pentru depresie în timpul tratamentului, deși relația de cauzalitate cu terapia cu izotretinoin este controversată.
- Ca urmare a teratogenității, pentru femeile aflate în perioada fertilă se inițiază două forme diferite de contracepție, cu o lună înainte de tratament, continuate pe toată durata tratamentului și până la 4 luni după întreruperea tratamentului. Toți pacienții care primesc izotretinoin trebuie să participe în programul iPLEDGE, care solicită teste de sarcină și asigurări din partea medicilor și a farmaciștilor că vor urma procedurile necesare.
- **Contraceptivele orale** care conțin estrogen pot fi utile în tratarea acneei în cazul anumitor femei. Agenții care sunt aprobați de FDA pentru această indicație includ **norgestimat cu etinilestradiol** și **acetat de noretindronă cu etinilestradiol**; pot fi eficiente și alte produse care conțin estrogen.
- **Spironolactona** în doze mai mari este un compus antiandrogenic. Pentru acnee, s-au dovedit eficiente doze de 50 mg până la 200 mg.
- **Acetatul de ciproteronă** reprezintă un antiandrogen ce poate fi eficient în tratamentul acneei la femei, în combinație cu etinil estradiol (sub formă de contraceptiv oral). În Statele Unite nu sunt disponibile contraceptive orale care să conțină ciproteronă/estrogen.
- **Corticosteroizii orali** în doze mari, utilizați pentru perioade scurte pot avea un efect benefic temporar în cazul pacienților cu acnee inflamatorie severă.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Se furnizează pacienților cu acnee o metodologie de monitorizare ce include parametrii specifici și frecvența de supraveghere. Aceștia ar trebui să înregistreze într-un jurnal răspunsul obiectiv la tratament. Contactați pacienții în decurs de 2–3 săptămâni de la începerea tratamentului, pentru a evalua progresul.
- Numărul de leziuni ar trebui să scadă cu 10%–15% în decursul a 4–8 săptămâni sau cu mai mult de 50% pe parcursul a 2–4 luni. Leziunile inflamatorii ar trebui să se amelioreze în decurs de câteva săptămâni, iar comedoanele ar trebui să se atenueze în decurs de 3–4 luni. Dacă depresia sau anxietatea este prezentă de la început, controlul sau ameliorarea ar trebui să fie obținute în decursul a 2–4 luni.
- Pe termen lung, parametrii care ar trebui urmăriți includ absența progresiei bolii, prelungirea perioadelor fără acnee și absența apariției altor cicatrice sau pete pigmentare pe durata tratamentului.
- Se monitorizează pacienții cu regularitate privind apariția efectelor adverse ale tratamentului, cu reducerea corespunzătoare a dozei, tratamente alternative sau se are în vedere întreruperea terapiei, dacă aceste efecte devin intolerabile.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 96, „Acne Vulgaris", autor Debra J. Sibbald din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL

16 Reacții dermatologice ale medicamentelor și afecțiuni cutanate frecvente

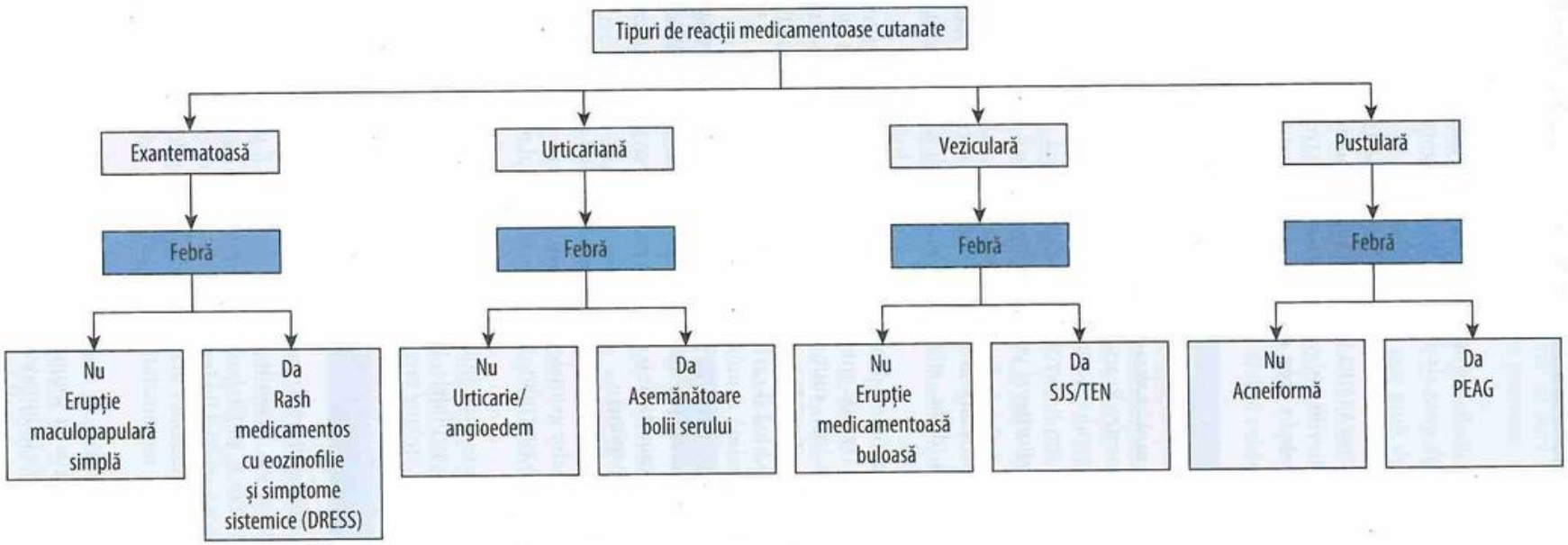
- *Reacțiile cutanate induse de medicamente* pot fi de origine iritantă sau alergică. Reacțiile medicamentoase de tip alergic sunt clasificate ca erupții exantematoase, urticariene, veziculare și pustuloase.
- Reacțiile adverse cutanate severe la medicamente (RACS) includ sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și reacții medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS).
- Afecțiunile cutanate prezentate în acest capitol includ dermatita de contact, dermatita de scutec și dermatita atopică.

FIZIOPATOLOGIE

- Reacțiile medicamentoase **exantematoase** includ *rash*-ul maculopapular și sindromul de hipersensibilitate la medicamente. Reacțiile **urticariene** includ urticaria, angioedemul și reacțiile asemănătoare bolii serului. Reacțiile **veziculare** includ erupțiile medicamentoase fixe, sindromul Stevens–Johnson și necroliza toxică epidermică. Erupțiile **pustuloase** includ reacții medicamentoase acneiforme și pustuloză exantematică acută generalizată (PEAG) (**Fig. 16–1**).
- **Hiperpigmentarea** indusă medicamentos poate fi legată de o creștere a melaninei (de ex., hidantoine), depunere directă (de ex., argint, mercur, tetracicline și antimalarice) sau de alte mecanisme (de ex., fluorouracil).
- Reacțiile de fotosensibilitate induse de medicamente pot fi **fototoxice** (o reacție neimunologică) sau **fotoalergice** (reacție imunologică). Medicația asociată cu fototoxicitate include amiodaronă, tetracicline, sulfonamide, psoraleni și gudron de huilă. Frecvent, reacțiile fotoalergice sunt produse de sulfonamide, sulfoniluree, tiazide, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), clorochină și carbamazepină.
- **Dermatita de contact** reprezintă o inflamație a pielii, produsă de agenți iritanți sau de alergeni sensibilizanți. În **dermatita de contact alergică (DCA)**, o substanță antigenică declanșează un răspuns imunologic, uneori la câteva zile de la expunere. **Dermatita de contact iritativă (DCI)** este cauzată de o substanță organică, ce produce o reacție care apare de obicei în câteva ore de la expunere.
- **Dermatita de scutec** (*rash*-ul de scutec) constituie o dermatită acută inflamatorie, cu localizare în zona feselor, a organelor genitale și a regiunii perineale. Este un tip de dermatită de contact, ce rezultă în urma contactului direct al fecalelor și al umidității cu pielea, într-un mediu ocluziv.
- **Dermatita atopică** este o afecțiune inflamatorie, produsă prin mecanisme genetice, de mediu și imunologice. Neuropeptidele, iritațiile sau leziunile de grataj asociate pruritului pot determina eliberarea de citokine proinflamatoare din keratinocite.

TABLOU CLINIC

- **Reacția cutanată maculopapulară** se manifestă prin macule și papule eritematoase, care pot fi pruriginoase. De obicei, leziunile apar în decursul a 7 până la 10 zile după inițierea medicației responsabile și se vindecă, în general, între 7 și 14 zile de la întreruperea administrării. Ca urmare a reacției întârziate, agentul cauzator ar putea fi întrerupt (de ex., un tratament de 7 zile cu antibiotic) înaintea apariției leziunilor. Leziunile se pot extinde și se pot intersecta. Agenții responsabili includ peniciline, cefalosporine, sulfonamide și unele anticonvulsivante.
- **Sindromul de hipersensibilitate la medicamente** (cunoscut și sub numele de reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice sau DRESS) reprezintă o erupție exantematoasă însoțită de febră, limfadenopatie și implicarea mai multor organe (rinichi, ficat, plămân, măduvă osoasă, inimă și creier). Semnele și simptomele apar între 1 și 4 săptămâni de la începerea tratamentului cu medicamentul responsabil, iar reacția poate fi



(PEAG, pustuloză exantematică acută generalizată; SSJ, sindrom Stevens-Johnson; NET, necroliză epidermică toxică)
(Adaptată după Knowles, S. „Drug-Induced Skin Reactions", Table 3, Description of Drug Eruptions. In: *Compendium of Therapeutic Choices for Minor Ailments*, 2nd ed. Ottawa (ON): Canadian Pharmacists Association; © 2016.)

FIGURA 16–1. Tipuri de erupții medicamentoase cutanate

fatală dacă nu este tratată prompt. Medicamentele implicate includ alopurinol, sulfonamide, unele anticonvulsivante (barbiturice, fenitoină, carbamazepină și lamotrigină) și dapsonă.

- **Urticaria** și **angioedemul** reprezintă erupții simple, care sunt cauzate de medicamente în 5 până la 10% dintre cazuri. Alte cauze sunt alimentele (cel mai frecvent) și factorii fizici precum frigul sau presiunea, infecțiile și expunerea la materiale din latex. Urticaria poate fi primul semn al unei reacții anafilactice apărute brusc, ce este caracterizată prin plăci urticariene, papule roșii reliefate și extrem de pruriginoase, angioedem și umflarea membranelor mucoase, care apare de obicei în câteva minute până la ore. Drintre medicamentele responsabile, fac parte penicilinele și antibioticele înrudite, acidul acetilsalicilic, sulfonamidele, substanțele de contrast pentru radiografie și opioidele.
- **Reacțiile asemănătoare bolii serului** sunt erupții urticariene complexe, ce se manifestă prin febră, rash (în general urticarian) și artralgii, de obicei în decursul a 1 până la 3 săptămâni de la începerea tratamentului cu medicamentul responsabil.
- **Erupțiile medicamentoase fixe** se prezintă ca leziuni pruriginoase, roșii, reliefate, care pot forma vezicule. Simptomele ar putea include senzații de arsură sau înțepătură. Leziunile pot evolua spre plăci. Aceste așa-numite erupții fixe reapar în aceeași zonă de fiecare dată când se administrează medicamentul responsabil. Leziunile apar și dispar în câteva minute până la zile, lăsând pielea hiperpigmentată timp de luni întregi. De obicei, medicamentele responsabile includ tetracicline, barbiturice, sulfonamide, codeină, fenolftaleină și AINS.
- **Sindromul Stevens-Johnson (SSJ)** și **necroliza epidermică toxică (NET)** reprezintă erupții veziculare rare, dar severe și care pun viața în pericol. Acestea sunt considerate variante ale aceleiași boli și sunt menționate frecvent împreună ca SSJ/NET. Apariția are loc între 7 și 14 zile după expunerea la medicamentul respectiv. Pacienții prezintă formațiuni buloase generalizate flasce/dureroase, febră, cefalee și simptome respiratorii, care duc la o înrăutățire clinică rapidă. Leziunile confluează rapid și se extind, ducând la degradarea pielii și la denudare epidermică extensivă. Aceasta poate cauza pierderi importante de fluide, hipotensiune, dezechilibru electrolitic și infecții secundare. Medicamentele responsabile includ de obicei sulfonamide, peniciline, unele anticonvulsivante (hidantoine, carbamazepină, barbiturice și lamotrigină), AINS și alopurinol.
- **Reacțiile medicamentoase acneiforme** sunt erupții pustulare care induc acnee. Apar între 1 și 3 săptămâni. De obicei, medicamentele responsabile sunt corticosteroizii, hormonii androgeni, unele anticonvulsivante, isoniazida și litiul.
- **Pustuloza exantematică acută generalizată (PEAG)** are un început acut (în câteva zile după administrarea medicamentului responsabil), prezintă febră, eritem difuz și numeroase pustule. După 2 săptămâni, apare descuamarea generalizată. Medicamentele responsabile sunt antibioticele β-lactamice, macrolidele și blocantele canalelor de calciu.
- **Reacțiile cutanate induse de soare** se aseamănă cu arsura solară și prezintă eritem, papule, edem și, uneori, vezicule. Acestea apar în zonele expuse la soare (de ex., urechi, nas, obraji, antebrațe și mâini).
- **Dermatita de scutec** se manifestă prin rash eritematos, iar în cazurile severe pot fi prezente vezicule și eroziuni cu madidare. Erupția poate fi infectată cu specii de *Candida* și se prezintă sub forma unor plăci roșii, papule și pustule confluente.
- **Dermatita atopică** se manifestă diferit în funcție de vârstă. În copilărie, la nivelul obrajilor și al bărbiei poate apărea o erupție eritematoasă, neregulată, pruriginoasă, papulară, care evoluează spre leziuni roșii, cu scuame și madidare. Erupția afectează regiunea malară, fruntea, scalpul, bărbia și regiunea din spatele urechilor, fără să implice nasul și șanțurile perinazale. În câteva săptămâni, leziunile se pot extinde la suprafețele extensoare ale picioarelor (din cauza mersului de-a bușilea) și, în cele din urmă, ajung pe întreg corpul, cu excepția zonei scutecului și a nasului. În copilărie, pielea este frecvent uscată, solzoasă, aspră și crăpată. Pruritul reprezintă o trăsătură caracteristică, iar acest diagnostic nu poate fi pus dacă nu există un istoric de prurit. Scărpinatul și frecarea pielii poate duce la sângerare și lichenificare. La maturitate, leziunile sunt mai difuze, pe fond eritematos. De obicei, este afectată fața, care poate fi uscată și cu scuame. Poate apărea lichenificarea.

DIAGNOSTIC

- Este important să existe un istoric complet al pacientului, pentru a obține următoarele informații:
  - ✓ Semne și simptome (începutul, progresia, intervalul de timp, localizarea leziunilor și descrierea, prezentarea simptomelor și apariția anterioară);
  - ✓ Urgență (severitatea, regiunea și suprafața de piele afectată; semne ale unei reacții sistemice/generalizate sau ale unei boli);
  - ✓ Istoric medicamentos (corelația temporală, expunerea anterioară și produse fără prescripție);
  - ✓ Diagnostic diferențial.
- Evaluarea leziunilor include identificarea maculelor, a papulelor, a nodulilor, a veziculelor, a plăcilor și a lichenificării. Unele afecțiuni cutanate produc mai multe tipuri de leziuni.
- Examinarea leziunilor permite observarea culorii, a texturii, a mărimii și a temperaturii. Zonele cu madidare, care sunt eritematoase și calde la atingere pot fi infectate.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: reducerea simptomelor deranjante, îndepărtarea factorilor favorizanți, prevenirea recurențelor, evitarea efectelor adverse ale tratamentului și îmbunătățirea calității vieții.

REACȚII CUTANATE INDUSE DE MEDICAMENTE

- Dacă se suspectează o reacție cutanată indusă de medicamente, cea mai importantă măsură este întreruperea administrării medicamentului respectiv cât mai repede posibil și evitarea utilizării unor medicamente cu potențial de sensibilizare încrucișată.
- Următorul pas îl reprezintă controlul simptomelor (de ex., prurit). Semnele și simptomele unei reacții generalizate pot necesita o terapie suplimentară de susținere. Pentru combaterea febrei crescute, paracetamolul (acetaminofenul) este mai adecvat decât acidul acetilsalicilic sau un alt AINS, care pot exacerba unele reacții cutanate.
- Cele mai multe reacții maculopapulare dispar în câteva zile de la întreruperea agentului cauzator, controlul simptomatic al zonei afectate constituind intervenția primară. **Corticosteroizii topici** și **antihistaminicele orale** pot ameliora pruritul. În cazurile severe, poate fi justificată o cură scurtă pe bază de **corticosteroizi sistemici**.
- Tratamentul reacțiilor fixe la medicamente implică îndepărtarea agentului cauzator. Alte măsuri terapeutice includ administrarea de **corticosteroizi topici, antihistaminice orale** pentru ameliorarea pruritului și, eventual, aplicarea compreselor cu apă rece pe regiunea afectată.
- Reacțiile de fotosensibilitate se rezolvă, în general, prin întreruperea medicamentului cauzator. Pentru unii pacienți, se obțin rezultate bune după administrare de **corticosteroizi topici** și **antihistaminice orale**, dar acestea sunt relativ ineficiente. **Corticosteroizii sistemici** (de ex., **prednisonă oral** – 1 mg/kg/zi timp de 3 săptămâni) sunt mai eficienți.
- Pentru SSJ/NET, care pun viața în pericol, pot fi necesare măsuri de întreținere, cum sunt menținerea unei tensiuni arteriale adecvate, echilibrul fluidelor și al electroliților, antibiotice cu spectru larg și vancomicină pentru infecțiile secundare și, de asemenea, imunoglobulină iv. (IGIV). Utilizarea corticosteroizilor este controversată; dacă se folosesc, sunt indicate inițial doze relativ mari, apoi o reducere rapidă a dozelor pe măsură ce se oprește evoluția bolii.
- Este necesară informarea pacientului despre medicamentul suspectat, despre potențialele medicamente pe care va trebui să le evite pe viitor și despre medicamentele pe care le poate utiliza în locul acestora. Este important ca pacienții cu reacții de fotosensibilitate să fie informați despre măsurile preventive, cum ar fi utilizarea cremelor de protecție solară și evitarea expunerii la soare.

DERMATITĂ DE CONTACT

- Prima măsură implică identificarea, întreruperea și evitarea agentului cauzator.

- A doua măsură de tratament o constituie ameliorarea simptomelor, pe măsură ce leziunile se reduc. **Compresele reci** ajută la calmarea și curățarea pielii; acestea se aplică pe leziunile uscate sau umede, se îndepărtează, se umezesc din nou și se reaplică la fiecare câteva minute timp de 20 până la 30 de minute. Dacă regiunea afectată este deja uscată sau întărită, pansamentele umede (menținute timp de 20–30 de minute) vor înmuia și hidrata pielea; acestea nu trebuie să fie utilizate pe leziuni acute sau cu exsudate. Alte produse calmante pot fi **loțiunea cu calamină** sau soluția **Burow (acetat de aluminiu)**.
- **Corticosteroizii topici** ajută la rezolvarea procesului inflamator și reprezintă tratamentul de bază. DCA răspunde mai bine decât DCI la terapia pe bază de corticosteroizi topici. În general, sunt utilizați inițial corticosteroizi cu potență mai mare, apoi se trece la cei cu potență medie sau scăzută, pe măsură ce starea se îmbunătățește (a se vedea Capitolul 17, Tabelul 17–1, pentru eficiența corticosteroizilor topici).
- **Băile cu ovăz** sau **antihistaminicele orale de primă generație** pot reduce pruritul excesiv.
- **Cremele hidratante** se pot utiliza pentru a preveni uscarea și fisurarea pielii.

DERMATITĂ DE SCUTEC

- Tratarea implică schimbarea frecventă a scutecului, uscarea la aer (îndepărtarea scutecului cât mai mult timp posibil), curățarea blândă (preferabil cu apă călduță și produse de spălare fără săpun) și utilizarea produselor de barieră. **Oxidul de zinc** are proprietăți astringente și absorbante și oferă o barieră eficientă. **Vaselina (petrolatum)** realizează și ea o barieră impermeabilă la apă, dar nu are capacitate absorbantă și poate reține umiditatea.
- Rash-ul de scutec candidozic (fungic) ar trebui tratat cu un agent antifungic topic și apoi să se aplice un produs de barieră. Tratamentul de elecție este reprezentat de **imidazoli**. Aplicarea agentului antifungic ar trebui oprită după încetarea rash-ului, iar tratamentul este continuat cu produsul de barieră.
- În cazul erupțiilor de scutec inflamatoare severe, se poate utiliza un corticosteroid topic cu potență foarte scăzută (**hidrocortizon 0,5%–1%**) pentru o perioadă scurtă (1–2 săptămâni).

DERMATITĂ ATOPICĂ

- Măsurile nefarmacologice pentru sugari și copii includ următoarele:
  - ✓ Aplicarea cremelor hidratante în mod frecvent de-a lungul zilei;
  - ✓ Efectuarea de băi călduțe;
  - ✓ Aplicarea lubrifianților/cremelor hidratante imediat după baie;
  - ✓ Utilizarea produselor de spălare fără săpun (care au un pH neutru sau mai mic de 7, hipoalergenice, fără parfum);
  - ✓ Utilizarea terapiei cu pansamente umede (cu sau fără corticosteroid topic) în perioada puseurilor, în cazul pacienților cu afecțiune moderată sau severă. Pansamentele umede implică aplicarea de bandaje tubulare elastice umede și pansamente ocluzive pe membre, pentru a stimula hidratarea pielii și absorbția emolienților și a corticosteroizilor topici.
  - ✓ Menținerea unghiilor tăiate scurt;
  - ✓ Utilizarea hainelor confecționate din țesături moi din bumbac;
  - ✓ Luarea în considerare a antihistaminicelor orale cu efect sedativ, pentru reducerea scărpinatului pe timpul nopții;
  - ✓ Menținerea unei temperaturi scăzute a corpului copilului; evitarea situațiilor care pot cauza supraîncălzire;
  - ✓ Însușirea capacității de recunoaștere a infecțiilor cutanate în scopul inițierii prompte a tratamentului;
  - ✓ Identificarea și îndepărtarea agenților iritanți și a alergenilor.
- Corticosteroizii topici reprezintă tratamentul medicamentos de elecție. Substanțele cu potență redusă (de ex., **hidrocortizon 1%**) sunt adecvate pentru față, iar pentru corp pot fi utilizate produsele cu potență medie (de ex., **valerat de betametazonă 0,1%**) Pentru terapia de întreținere cu o durată mai lungă, se recomandă corticosteroizii cu potență redusă. Corticosteroizii cu potență medie și mare sunt potriviți pentru tratarea pe termen scurt a reacțiilor exacerbate. Agenții cu potență mare și foarte mare (de ex., **dipropionat de betametazonă 0,05%** și **propionat de clobetazol 0,05%**) sunt rezervați pentru tratamentul

pe termen scurt (1–2 săptămâni) al leziunilor lichenificate la adulți. După ameliorarea semnificativă a leziunilor, se utilizează corticosteroizi cu potență redusă ca terapie de întreținere, atunci când este cazul. A se evita aplicarea de corticosteroizi fluorurați puternici în regiunea feței, în zona genitală și în zonele intertriginoase și la sugari.

- Imunomodulatoarele topice **tacrolimus** (Protopic) și **pimecrolimus** (Elidel) inhibă calcineurina, care inițiază, în mod normal, activarea celulelor T. Ambii agenți sunt aprobați pentru dermatită atopică la adulți și copii cu vârsta peste 2 ani. Aceștia pot fi aplicați pe toate părțile corpului, perioade prelungite, fără a produce efectele adverse induse de corticosteroizi. Unguentul cu tacrolimus se aplică de două ori pe zi, în concentrație de 0,03% (pentru dermatita atopică moderată până la severă, pentru pacienți cu vârsta de 2 ani și mai mari) și de 0,1% (pentru pacienți cu vârsta de 16 ani și mai mari). Crema pimecrolimus 1% se aplică de două ori pe zi pentru dermatita atopică ușoară până la moderată, la pacienți cu vârsta de 2 ani și mai mari. Efectul advers cel mai frecvent este senzația trecătoare de arsură în zona aplicării. Ambele medicamente sunt recomandate ca tratament de linia a doua ca urmare a preocupărilor legate de un posibil risc de cancer. Din acest motiv, se recomandă cu tărie utilizarea unor produse cu factor de protecție solară (SPF) 30 sau mai mare, pe toate zonele expuse.
- Fototerapia poate fi utilizată atunci când boala nu este controlată cu ajutorul corticosteroizilor topici și al inhibitorilor de calcineurină. De asemenea, se poate lua în considerare utilizarea steroizilor, permițând folosirea corticosteroizilor cu potență redusă sau, în unele cazuri, chiar eliminarea necesității de a utiliza corticosteroizi.
- Preparatele pe bază de gudron din huilă reduc pruritul și inflamația pielii și sunt disponibile sub formă de **gudron de huilă nerafinat** (1%–3%) sau **produși obținuți prin distilarea gudronului de huilă** (*liquor carbonis detergens*; 5%–20%). Acestea au fost utilizate în asociere cu corticosteroizi topici, ca adjuvanți pentru a permite utilizarea eficientă a unor corticosteroizi cu potență mai redusă și în combinație cu terapiile pe bază de lumină ultravioletă. Pacienții pot aplica produsul seara la culcare și îl pot îndepărta prin spălare dimineața. Factorii care limitează folosirea gudronului de huilă includ mirosul puternic și colorarea hainelor. Preparatele pe bază de gudron de huilă nu ar trebui utilizate pe leziuni acute cu madidare, întrucât pot produce senzații de înțepătură și arsură.
- Terapiile sistemice care au fost utilizate (dar neaprobate de FDA) pentru dermatita atopică includ corticosteroizi, ciclosporine, interferon-γ, azatioprină, metotrexat, micofenolat de mofetil, IGIV și agenți biologici.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Este necesar ca pacienții să primească informații referitoare la factorii cauzatori, la evitarea substanțelor care declanșează reacțiile cutanate și la potențialele beneficii și limite ale tratamentului medicamentos și nemedicamentos.
- Este important ca pacienții cu boli cronice ale pielii să fie evaluați periodic pentru a urmări controlul bolii, eficacitatea terapiei curente și prezența unor posibile efecte adverse.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul e99, „Dermatologic Drug Reactions and Common Skin Conditions", autori Rebecca M. Law și David T.S. Law și Capitolul 98, „Atopic Dermatitis", autori Rebecca M. Law și Po Gin Kwa din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 17

Psoriazisul

- *Psoriazisul* reprezintă o boală inflamatorie sistemică, mediată de limfocitele T, caracterizată prin exacerbări recurente și remisiuni ale unor plăci eritematoase, îngroșate și care se descuamează, și prin multiple comorbidități.

FIZIOPATOLOGIE

- Predispoziția genetică și factorii precipitanți necunoscuți declanșează un răspuns imunologic anormal, mediat prin intermediul limfocitelor T, determinând proliferarea cheratinocitelor și leziuni cutanate psoriazice inițiale.
- Genele de susceptibilitate la psoriazis și variantele acestora sunt localizate pe diferiți cromozomi. Locus 1 de susceptibilitate (PSORS1) de pe cromozomul 6p reprezintă un locus-cheie, responsabil de transmiterea ereditară a bolii în până la 50% dintre cazuri. Genele cu rol major privind susceptibilitatea la psoriazis sunt antigenul complexului major de histocompatibilitate HLA-Cw6 și factorul de necroză tumorală (*tumor necrosis factor* – TNF)-α, împreună cu interleukina (IL)-23 și mulți alți loci. Genele corespunzătoare acestor loci sunt implicate în căile patogenice ale sistemului imunitar. Se pare că limfocitele T dețin un rol general, iar limfocitele TH17 au un rol specific în patogeneza psoriazisului și pot fi indicatori ai riscului pentru apariția psoriazisului.
- Interacțiunile dintre celulele dendritice dermale și celulele Th-1 și Th-17 activate împreună cu numeroși factori de creștere și citokine (de ex., TNF-α, interferon gamma, interleukina-1) determină hiperplazie epidermică și inflamație dermică.
- Factorii precipitanți implicați în dezvoltarea psoriazisului includ leziunile pielii, infecții, medicamente, fumatul, consumul de alcool, obezitatea și stresul psihic.

TABLOU CLINIC

- Psoriazisul în plăci (*psoriasis vulgaris*) este întâlnit la aproximativ 90% dintre pacienții cu psoriazis. Leziunile sunt eritematoase, de culoare roșie-violetă, cu diametrul de cel puțin 0,5 cm, bine delimitate și acoperite cu scuame solzoase argintii. Acestea pot apărea ca leziuni unice în zonele predispuse (de ex., genunchi și coate) sau generalizate pe o suprafață corporală (SC) mare.
- Pruritul poate fi sever și necesită tratament pentru a minimiza excoriațiile produse de scărpinatul frecvent. Leziunile pot fi debilitante fizic sau pot duce la izolare socială.
- Psoriazisul preexistent poate fi exacerbat de medicamente (de ex., litiu, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene [AINS], antimalarice precum clorochina, blocante β-adrenergice, fluoxetina și întreruperea tratamentului cu corticosteroizi), perioade de stres și de schimbarea anotimpurilor.
- Potențialele comorbidități rezultate ca urmare a răspunsului imunitar sistemic sunt artrita psoriazică, afecțiunile cardiovasculare, diabetul, sindromul metabolic și alte tulburări mediate imunologic precum maladia Crohn și scleroza multiplă.
- Artrita psoriazică prezintă atât leziuni psoriazice, cât și simptome inflamatorii asemănătoare artritei. Cel mai frecvent sunt afectate articulațiile interfalangiene distale, dar pot fi afectate și coatele, genunchii, încheieturile și gleznele.

DIAGNOSTIC

- Diagnosticul se bazează pe examenul fizic al leziunilor caracteristice. Biopsiile cutanate nu sunt utilizate pentru diagnosticul psoriazisului.
- Clasificarea psoriazisului ca fiind ușor, moderat sau sever se bazează pe măsurarea SC și a Indicelui de Severitate al Zonei cu Psoriazis (*Psoriasis Area and Severity Index* – PASI). Un sistem european de clasificare din anul 2011 definește severitatea plăcilor psoriazice ca fiind ușoară sau moderată până la severă.

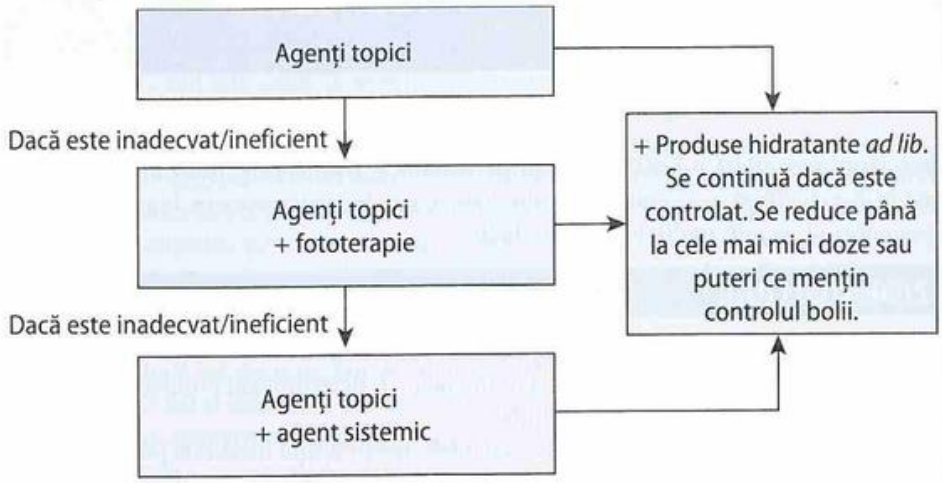


FIGURA 17–1. Algoritm de tratament pentru psoriazis ușor până la moderat

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: minimizarea sau eliminarea leziunilor cutanate, atenuarea pruritului, reducerea frecvenței puseurilor, tratarea comorbidităților, monitorizarea și gestionarea factorilor legați de stilul de viață care pot declanșa exacerbări, evitarea efectelor adverse ale tratamentului, prescrierea unui tratament cu un raport cost-eficacitate favorabil, oferirea unei consilieri corespunzătoare (de ex., reducerea stresului) și menținerea sau îmbunătățirea calității vieții.
- A se vedea **Fig. 17–1** și **17–2** pentru algoritmii de tratament privind psoriazisul, bazați pe severitatea bolii.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- Reducerea stresului utilizând imagerie ghidată și managementul stresului pot ameliora severitatea și pot reduce extinderea psoriazisului.
- Produsele hidratante nemedicamentoase ajută la menținerea umidității pielii, reduc descuamarea pielii, controlează scuamele și reduc pruritul.
- Băile cu ovăz diminuează și mai mult pruritul, iar utilizarea lor regulată poate reduce nevoia de medicamente antipruriginoase sistemice. Săpunurile agresive și detergenții ar

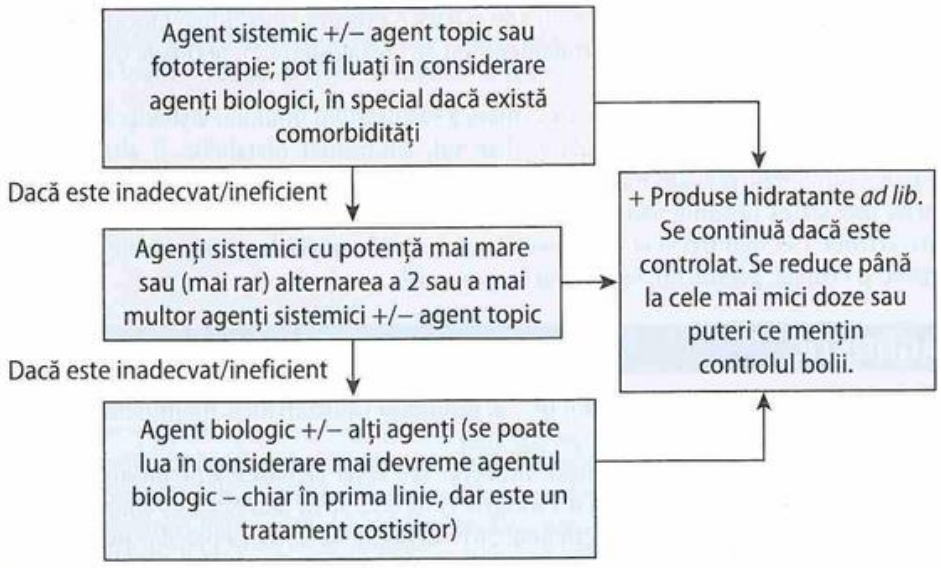


FIGURA 17–2. Algoritm de tratament pentru psoriazis moderat până la sever

trebui evitate. În mod ideal, curățarea trebuie să se realizeze cu apă călduță, de preferință cu produse de curățare cu lipide și care nu conțin parfumuri.
- La expunere în aer liber, sunt indicate produse de protecție solară (cu factor de protecție solară [SPF] 30 sau mai mare).

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

Terapie topică

- **Corticosteroizii** (**Tabelul 17–1**) au efecte antiinflamatoare, antiproliferative, imunosupresoare și vasoconstrictoare.
- La sugari și în cazul leziunilor situate la nivelul feței, al zonelor intertriginoase și al zonelor cu piele subțire, sunt indicate produse cu potență mai scăzută. Agenții cu potență medie până la mare sunt recomandați ca tratament inițial în cazul adulților, pentru alte zone ale corpului. Corticosteroizii cu potență cea mai mare ar trebui rezervați pentru pacienții cu plăci psoriazice foarte îngroșate sau cu boală refractară, cum sunt plăcile de la nivelul palmelor și al tălpilor. Utilizarea corticosteroizilor incluși în clasa I de potență este recomandată doar pentru o perioadă de 2 până la 4 săptămâni.
- Unguentele sunt cele mai ocluzive și mai puternice formule datorită unei penetrări sporite în derm. Pentru utilizarea pe timpul zilei, pacienții pot prefera creme sau loțiuni mai puțin grase.
- Efectele adverse cutanate cuprind atrofia pielii, acnee, dermatită de contact, hipertricoză, foliculită, hipopigmentare, dermatită periorală, vergeturi, telangiectazii și purpură traumatică. Efecte adverse sistemice pot apărea după utilizarea agenților de potență mare (superpotenți) sau după utilizarea îndelungată ori sau pe suprafață extinsă a agenților cu potență medie. Astfel de efecte includ supresia axei hipotalamo-hipofizo-adrenale și, mai rar, sindromul Cushing, osteonecroza capului femural, cataractă și glaucom. Toți corticosteroizii topici sunt incluși în categoria C de risc pentru sarcină.
- **Calcipotriol** (Dovonex) reprezintă un analog sintetic al vitaminei D_3, care se leagă de receptorii vitaminei D, inhibând proliferarea cheratinocitelor și stimulând diferențierea cheratinocitelor. Analogii vitaminei D_3 inhibă, de asemenea, activitatea limfocitelor T.
- Pentru forma ușoară de psoriazis, calcipotriolul este mai eficient decât antralina și comparabil (sau puțin mai eficient) cu unguentele pe bază de corticosteroizi topici de clasă 3 (potență medie-ridicată). Calcipotriol 0,005% sub formă de cremă, unguent sau soluție se aplică o dată sau de două ori pe zi (nu mai mult de 100 g/săptămână).
- Efectele adverse ale calcipotriolului cuprind dermatită de contact iritativă ușoară, senzație de arsură, prurit, edem, peeling, uscăciune și eritem. Calcipotriolul se află în categoria C de risc pentru sarcină.
- **Tazaroten** (Tazorac) reprezintă un retinoid topic, ce normalizează diferențierea cheratinocitelor, diminuează hiperproliferarea cheratinocitelor și îndepărtează infiltratul inflamator în plăcile psoriazice. Este disponibil sub formă de gel și cremă de 0,05% sau de 0,1% și se aplică o dată pe zi (de obicei, seara).
- Efectele adverse ale tratamentului cu tazaroten cuprind o incidență mare a apariției iritațiilor dependente de doză în zona aplicării, care conduc la senzații de arsură, înțepătură și eritem. Iritația poate fi redusă prin utilizarea formulelor de tip cremă, a concentrațiilor mai reduse, prin aplicarea în zile alternative sau tratament de scurtă durată (30–60 de minute). Tazaroten face parte din categoria X de risc pentru sarcină și nu ar trebui prescris femeilor aflate în perioada fertilă decât dacă se utilizează metode contraceptive eficiente.
- **Antralina** are un efect antiproliferativ direct asupra cheratinocitelor epidermice, normalizând diferențierea cheratinocitelor. Tratamentul de scurtă durată cu antralină (*short-contact anthralin therapy* – SCAT) este regimul preferat, în care unguentul se aplică doar pe plăcile îngroșate timp de 2 ore sau mai puțin, apoi se îndepărtează. Pe zona cu piele normală din jurul leziunilor, se aplică unguent cu oxid de zinc sau paste nemedicamentoase rigide, pentru a o proteja de iritație. Din cauza potențialului de iritație severă, antralina se utilizează cu prudență (sau este evitată) pe ten și pe zonele intertriginoase.
- Concentrațiile de antralină pentru SCAT variază de la 1% la 4% sau în funcție de toleranță. Concentrațiile pentru terapia continuă variază de la 0,05% la 0,4%.

TABEL 17–1 Clasificarea corticosteroizilor topici în funcție de potență

Clasificarea puterii	Corticosteroizi – Preparate topice
Clasa 1: Potența cea mai mare (Superpotent)	Dipropionat de betametazonă 0,05% – unguent (unguent Diprolene și Diprosone) Propionat de clobetazol 0,05% – loțiune/spray/șampon/spumă (loțiune/spray/șampon Clobex, spumă OLUX-E) Propionat de clobetazol 0,05% – cremă și unguent (Cormax, Temovate, Dermovate) Dezoximetazonă 0,25% – spray (Topicort) Fluocinonid 0,1% – cremă (Vanos) Propionat de halobetazol 0,05% – cremă, loțiune și unguent (Ultravate) Flurandrenolid – benzi 4 µg/cm² (Cordran)
Clasa 2: Potență mare	Amcinonid 0,1% – unguent (unguent Cyclocort) Dipropionat de betametazonă 0,05% – cremă/gel (cremă, gel Diprolene și cremă Diprosone) Dezoximetazonă 0,25% – cremă, unguent (Topicort) Diacetat de diflorazonă 0,05% – unguent (Florone, Psorcon) Fluocinonid 0,05% – cremă, gel, unguent (Lidex) Halcinonid 0,1% – cremă (Halog)
Clasa 3: Potență medie-ridicată	Amcinonid 0,1% – cremă (cremă Cyclocort) Valerat de betametazonă 0,1% – unguent (unguent Betnovate/Valisone) Diacetat de diflorazonă 0,05% – cremă (cremă Psorcon) Propionat de fluticazonă 0,005% – unguent (unguent Cutivate) Furoat de mometazonă 0,1% – unguent (unguent Elocon) Triamcinolon acetonid 0,5% – cremă și unguent (Aristocort)
Clasa 4: Potență medie	Valerat de betametazonă 0,12% – spumă (Luxiq) Pivalat de clocortolonă 0,1% – cremă (Cloderm) Dezoximetazonă 0,05% – cremă, unguent și gel (Topicort LP) Fluocinolon acetonid 0,025% – unguent (unguent Synalar) Fluocinolon acetonid 0,2% – cremă (Synalar-HP) Flurandrenolid 0,05% – unguent (Cordran) Valerat de hidrocortizonă 0,2% – unguent (unguent Westcort) Furoat de mometazonă 0,1% – cremă (cremă Elocon) Triamcinolon acetonid – 0,1% unguent (Kenalog)
Clasa 5: Potență medie-scăzută	Dipropionat de betametazonă 0,05% – loțiune (loțiune Diprosone) Valerat de betametazonă 0,1% – cremă și loțiune (cremă și loțiune Betnovate/Valisone) Desonid 0,05% – loțiune (DesOwen) Fluocinolon acetonid 0,01% – șampon (șampon Capex) Fluocinolon acetonid 0,025%, 0,03% – cremă (cremă Synalar) Flurandrenolid 0,05% – cremă și loțiune (Cordran) Propionat de fluticazonă 0,05% – cremă și loțiune (cremă și loțiune Cutivate) Butirat de hidrocortizonă 0,1% – cremă (Locoid) Valerat de hidrocortizonă 0,2% – cremă (cremă Westcort) Prednicarbat 0,1% – cremă (Dermatop) Triamcinolon acetonid 0,1% – cremă și loțiune (cremă și loțiune Kenalog)
Clasa 6: Potență scăzută	Dipropionat de alclometazonă 0,05% – cremă și unguent (Aclovate) Valerat de betametazonă 0,05% – cremă și unguent Desonid 0,05% – cremă, unguent, gel (DesOwen, Desonate, Tridesilon) Desonid 0,05% – spumă (Verdeso) Fluocinolon acetonid 0,01% – cremă și soluție (Synalar) Fluocinolon acetonid 0,01% – ulei FS (Derma-Smoothe)
Clasa 7: Potență cea mai redusă	Hidrocortizon 0,5%, 1%, 2%, 2,5% – cremă, loțiune, spray și unguent (diferite branduri)

Date de la *Fundația Națională pentru Psoriazis – Psoriazis ușor (The National Psoriasis Foundation – Mild Psoriasis): clasificarea steroizilor în funcție de potență, https://www.psoriasis.org/about-psoriasis/treatments/topicals/steroids/potency-chart; Rosso JD, Friedlander SF. Corticosteroids: Options in the era of steroid-sparing therapy. J Am Acad Dermatol 2005; 53: S50–S58; Leung DYM, Nicklas RA, Li JT, et al. Disease management of atopic dermatitis: An updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 93: S1–S17.*

- Antralina poate determina iritații severe ale pielii, foliculită și dermatită alergică de contact. Antralina este inclusă în categoria C de risc pentru sarcină.
- **Gudronul de huilă** este cheratolitic și poate avea efecte antiproliferative și antiinflamatoare. Formulele conțin gudron de huilă nerafinat și gudron distilat (*liquor carbonis detergens*) în unguente, creme și șampoane. Gudronul de huilă este utilizat rar din cauza eficacității limitate și a unei slabe complianțe la tratament. Gudronul de huilă prezintă un început al acțiunii mai lent decât în cazul calcipotriolului, are un miros neplăcut și pătează îmbrăcămintea.
- Efectele adverse includ foliculită, acnee, iritație locală și fototoxicitate. Riscul de teratogenitate, în cazul utilizării în timpul sarcinii, este redus.
- **Acidul salicilic** are proprietăți cheratolitice și a fost utilizat în șampoane sau uleiuri de baie pentru psoriazisul scalpului. Îmbunătățește penetrarea corticosteroizilor topici, crescând astfel eficacitatea acestora. Pot apărea absorbția și toxicitatea sistemică, în special când se aplică pe mai mult de 20% din SC sau în cazul pacienților cu insuficiență renală. Acidul salicilic nu ar trebui întrebuințat în cazul copiilor. Pe durata sarcinii, poate fi utilizat pentru psoriazis în plăci limitat și localizat.
- **Pimecrolimus** sub formă de cremă și în concentrație de 1% (Elidel) reprezintă un inhibitor de calcineurină, care s-a dovedit eficient pentru psoriazis în plăci atunci când se utilizează sub ocluzie și pentru pacienții cu psoriazis inversat moderat până la sever (la nivelul zonelor intertriginoase). Poate fi o soluție utilă pentru pacienții cu leziuni intertriginoase sau faciale deoarece este mai puțin iritant decât calcipotriolul și nu are efectele adverse ale corticosteroizilor (de ex., atrofia pielii).

Fototerapie și fotochimioterapie

- Fototerapia constă în utilizarea radiațiilor electromagnetice neionizante, fie ultravioletele A (UVA), fie ultravioletele B (UVB), ca terapie cu lumină pentru leziunile psoriazice. UVB se întrebuințează singure, fie cu bandă largă, fie cu bandă îngustă (NB-UVB). UVB se utilizează de asemenea ca fotochimioterapie, împreună cu agenți topici precum gudronul de huilă nerafinat (regimul Goeckerman) sau antralina (regimul Ingram), pentru o eficacitate crescută. UVA se utilizează în general cu un fotosensibilizant, cum ar fi psoralen oral, pentru a mări eficacitatea; acest regim se numește PUVA (psoralen + tratament UVA).
- Efectele adverse ale fototerapiei includ eritem, prurit, xeroză, hiperpigmentare și formare de vezicule. Pacienților trebuie să li se asigure protecție oculară în timpul și 24 de ore după tratamentele PUVA. De asemenea, terapia PUVA poate cauza greață sau vărsături, care pot fi minimizate prin administrarea de psoralen oral cu alimente sau lapte. Utilizarea terapiei PUVA pe termen lung poate duce la fotoîmbătrânire și cataractă. PUVA este asociată, de asemenea, cu un risc de carcinogeneză, dependent de doză.

Terapii sistemice

- **Acitretin** (Soriatane) constituie un derivat al acidului retinoic și metabolitul activ al etretinatului. Retinoizii pot fi mai puțin eficienți decât metotrexatul sau ciclosporina, atunci când se utilizează ca monoterapie. Acitretin se utilizează frecvent alături de calcipotriol topic sau de fototerapie. Doza inițială recomandată este de 25 sau de 50 mg; terapia este continuată până la dispariția leziunilor. Este mai bine tolerat atunci când se administrează în timpul meselor. Efectele adverse includ hipertrigliceridemie și efecte muco-cutanate precum uscăciunea ochilor, a nasului și a mucoasei bucale, buze crăpate, cheilită, epistaxis, xeroză, unghii friabile și senzații de arsură cutanată. Modificările oftalmologice includ fotosensibilitate, reducerea vederii colorate și afectarea vederii nocturne. Hepatita și icterul sunt rare, iar creșterea enzimelor hepatice este de obicei temporară. Toți retinoizii sunt teratogeni și fac parte din categoria X de risc pentru sarcină. Acitretin nu trebuie utilizat la femeile aflate în perioada fertilă decât dacă acestea folosesc o contracepție eficientă pe durata tratamentului și cel puțin 2 ani după întreruperea administrării medicamentului. Nu este permisă donarea de sânge (bărbați și femei) în timpul și cel puțin 1 an după tratament.
- **Ciclosporina** reprezintă un inhibitor sistemic de calcineurină, care este eficient pentru inducerea remisiunii și ca terapie de întreținere a psoriazisului în plăci moderat până la sever. Este eficientă și pentru psoriazisul pustular, eritrodermic și unghial. Terapia

intermitentă cu durată scurtă (mai puțin de 12 săptămâni) este preferată deoarece aceasta pare să reducă riscul de nefrotoxicitate în comparație cu terapia continuă. Ciclosporina este semnificativ mai eficientă decât etretinatul și prezintă eficacitate similară sau puțin mai bună decât metotrexatul. Doza uzuală este cuprinsă între 2,5 mg și 5 mg/kg/zi, divizată în două administrări. După inducerea remisiunii, terapia de întreținere cu doze reduse (1,25–3 mg/kg/zi) poate preveni recurențele. La oprirea tratamentului cu ciclosporină, reducerea treptată cu 1 mg/kg/zi în fiecare săptămână poate prelungi timpul înainte de recurență comparativ cu întreruperea bruscă. Întrucât mai mult de jumătate dintre pacienții care au întrerupt ciclosporina prezintă recidive în decursul a 4 luni, sunt necesare terapii alternative adecvate administrate cu puțin timp înainte de întreruperea tratamentului cu ciclosporină. Efectele adverse includ nefrotoxicitate, hipertensiune, hipomagneziemie, hiperpotasemie, hipertrigliceridemie, hipertricoză și hiperplazie gingivală. Riscul de apariție a cancerului cutanat crește odată cu durata tratamentului și în cazul în care au fost efectuate anterior tratamente PUVA.

- **Metotrexat** are efecte antiinflamatoare datorită efectelor sale asupra expresiei genice a celulelor T și prezintă și efecte citostatice. Este mai eficient decât acitretinul și are eficacitate similară sau puțin mai redusă decât ciclosporina. Metotrexatul poate fi administrat oral, subcutanat sau intramuscular. Doza inițială este de 7,5 mg până la 15 mg o dată pe săptămână și crește progresiv cu 2,5 mg la fiecare 2 până la 4 săptămâni, până la obținerea răspunsului așteptat; doza maximă este de 25 mg pe săptămână. Efectele adverse includ greață, vărsături, stomatită, anemie macrocitară și toxicitate hepatică și pulmonară. Greața și anemia macrocitară pot fi reduse prin administrarea orală de acid folic (1 mg până la 5 mg) zilnic. Metotrexatul ar trebui evitat la pacienții cu infecții active și la cei cu afecțiuni hepatice. Este un medicament abortiv și teratogen și este contraindicat în sarcină (categoria X de risc pentru sarcină).

Terapie sistemică cu agenți biologici

- Agenții biologici se iau în considerare pentru psoriazisul moderat până la sever atunci când alți agenți sistemici nu sunt adecvați ori sunt contraindicați. Considerațiile referitoare la cost tind să limiteze utilizarea lor ca terapie de primă linie.
- **Adalimumab** (Humira) reprezintă un anticorp monoclonal anti-TNF-α, care asigură controlul rapid al psoriazisului. Este indicat pentru artrită psoriazică și tratamentul adulților cu psoriazis în plăci cronic moderat până la sever, care sunt candidați pentru terapie sistemică sau fototerapie. Doza recomandată pentru artrita psoriazică este de 40 mg subcutanat o dată la 2 săptămâni. Dozajul recomandat pentru adulții cu psoriazis în plăci îl reprezintă o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg o dată la 2 săptămâni, începând cu o săptămână după doza inițială. Cele mai frecvente reacții adverse sunt infecțiile (de ex., cele ale tractului respirator superior, sinuzite), reacții în zona injectării, cefalee și rash.
- **Etanercept** (Enbrel) este o proteină de fuziune, care leagă TNF-α, interferând competitiv cu interacțiunea sa privind receptorii celulari. Spre deosebire de chimericul infliximab, etanercept este complet umanizat, minimizând riscul de imunogenitate. Etanercept este aprobat de FDA pentru reducerea semnelor și a simptomelor și inhibarea progresiei privind afectarea articulațiilor la pacienții cu artrită psoriazică. Poate fi utilizat în asociere cu metotrexat în cazul pacienților care nu răspund adecvat la monoterapia cu metotrexat. De asemenea, este indicat pentru adulții cu psoriazis în plăci cronic moderat până la sever. Doza recomandată pentru artrită psoriazică este de 50 mg subcutanat o dată pe săptămână. Pentru psoriazis în plăci, doza este de 50 mg subcutanat de două ori pe săptămână (administrare la interval de 3–4 zile), timp de 3 luni, urmată de o doză de întreținere de 50 mg o dată pe săptămână. Efectele adverse includ reacții locale în zona injectării (20% dintre pacienți), infecții ale tractului respirator și ale tractului gastrointestinal (GI), dureri abdominale, greață și vărsături, cefalee și rash. Infecțiile severe (inclusiv tuberculoza) și afecțiunile maligne sunt rare.
- **Infliximab** (Remicade) reprezintă un anticorp monoclonal chimeric anti-TNF-α. Este indicat pentru artrita psoriazică și psoriazisul în plăci sever cronic. Doza recomandată este de 5 mg/kg ca perfuzie iv. în săptămânile 0, 2 și 6, apoi la fiecare 8 săptămâni. Pentru artrita psoriazică, poate fi utilizat cu sau fără metotrexat. Efectele adverse includ cefalee, febră, frisoane, oboseală, diaree, faringită și infecții urinare și ale tractului respirator

superior. Au fost raportate reacții de hipersensibilitate (urticarie, dispnee și hipotensiune) și tulburări limfoproliferative.

- **Alefacept** (Amevive) este o proteină de fuziune dimerică, ce se leagă de CD2 pe celulele T, pentru a inhiba activarea și proliferarea celulelor T cutanate. De asemenea, produce o scădere dependentă de doză a totalului limfocitelor circulante. Alefacept este aprobat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever și, de asemenea, este eficient și pentru tratamentul artritei psoriazice. De obicei, un răspuns semnificativ se obține după aproximativ 3 luni de terapie. Doza recomandată este de 15 mg administrată intramuscular o dată pe săptămână, timp de 12 săptămâni. În cazul pierderii controlului bolii, se pot repeta curele (până la 2 cure pe an). Efectele adverse sunt ușoare și includ faringită, simptome asemănătoare gripei, frisoane, amețeli, greață, cefalee, durere și inflamație în zona injectării și infecții nespecifice.
- **Ustekinumab** (Stelara) reprezintă un anticorp monoclonal anti-IL-12/23, ce a fost aprobat pentru tratamentul psoriazisului la adulții de 18 ani sau mai mult, cu psoriazis în plăci moderat până la sever. Doza recomandată pentru pacienții care cântăresc 100 kg sau mai puțin este de 45 mg inițial și 4 săptămâni mai târziu, urmată de 45 mg la fiecare 12 săptămâni. Pentru pacienții care cântăresc 100 kg sau mai mult, doza este de 90 mg inițial și 4 săptămâni mai târziu, urmată de 90 mg la fiecare 12 săptămâni. Reacțiile adverse frecvente includ infecții ale tractului respirator superior, cefalee și oboseală. Efectele adverse grave le includ pe cele observate la alți agenți biologici, incluzând infecțiile tuberculoase, fungice și virale, dar și cancere. S-a raportat un caz de sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome* – RPLS).
- **Secukinumab** (Cosentyx) este un anticorp monoclonal IgG1κ, complet umanizat, care leagă și inhibă selectiv IL-17A, o citokină proinflamatoare, inhibând astfel eliberarea chemokinelor și a altor mediatori proinflamatori. Este aprobat de FDA pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulții care sunt candidați pentru terapie sistemică sau fototerapie. De asemenea, este aprobat pentru artrita psoriazică. Doza recomandată pentru psoriazisul în plăci este de 300 mg prin injecție subcutanată (sc.) în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de 300 mg (sc.) la fiecare 4 săptămâni. Cele mai frecvente efecte adverse sunt rinofaringita, diareea și infecțiile tractului respirator superior.

Terapie combinată

- Terapia combinată poate fi utilizată pentru a crește eficacitatea sau pentru a minimiza toxicitatea. Asocierile pot include doi agenți topici, un agent topic plus fototerapie, un agent sistemic plus terapie topică, un agent sistemic plus fototerapie, doi agenți sistemici utilizați în rotație ori un agent sistemic și un agent biologic (a se vedea **Fig. 17–1** și **17–2**).
- Asocierea dintre un corticosteroid topic și un analog topic al vitaminei D_3 este eficientă și sigură, cu o iritare a pielii mai redusă decât în cazul monoterapiei cu oricare dintre agenți. Produsul combinat de tip unguent care conține calcipotriol și dipropionat de betametazonă (Taclonex) este eficient pentru psoriazisul sever relativ și poate contribui la reducerea dozelor de steroid utilizate.
- Asocierea retinoizilor cu fototerapia (de ex., tazaroten plus UVB cu bandă largă, acitretin plus UVB cu bandă largă sau NB-UVB) crește, de asemenea, eficacitatea. Întrucât retinoizii pot fi fotosensibilizanți și cresc riscul de arsură după expunerea la UV, dozele de fototerapie ar trebui reduse pentru a minimiza efectele adverse. Asocierea dintre acitretin și PUVA (RE-PUVA) poate fi mai eficientă decât monoterapia cu oricare dintre tratamente.
- Fototerapia a fost utilizată, de asemenea, cu alți agenți topici, cum ar fi UVB cu gudron de huilă (regimul Goeckerman), pentru a crește răspunsul la tratament, deoarece gudronul de huilă este și el fotosensibilizant.
- Ciclosporina în combinație cu calcipotriol sau dipropionat de betametazonă este superioară ciclosporinei utilizate în monoterapie. De asemenea, ciclosporina poate fi folosită cu SCAT, dar nu ar trebui utilizată cu PUVA din cauza eficacității reduse și a unui risc crescut de afecțiuni cutanate maligne.
- Asocierea dintre metotrexat și UVB pare să fie sinergică. Metotrexat în combinație cu un inhibitor al TNF (adalimumab, etanercept, infliximab) poate fi benefic.

Tratamente medicamentoase alternative

- **Micofenolat de mofetil** (CellCept) inhibă sinteza ADN și ARN și poate avea un efect antiproliferativ asupra limfocitelor. Cu toate că nu este aprobat de FDA pentru această indicație, micofenolatul de mofetil oral poate fi eficient pentru unele cazuri de psoriazis în plăci moderat până la sever. Doza utilizată este de 500 mg oral de patru ori pe zi, până la un maximum de 4 g zilnic. Efectele adverse frecvente includ toxicitate gastrointenstinală (diaree, greață și vomă), efecte hematologice (anemie, neutropenie și trombocitopenie) și infecții virale și bacteriene. Au fost raportate și boli limfoproliferative sau limfoame.
- **Hidroxiureea** inhibă sinteza celulară în faza S a ciclului ADN. Este utilizată uneori pentru pacienții cu psoriazis sever recalcitrant, dar agenții biologici pot constitui o opțiune mai bună în aceste cazuri. Doza obișnuită este de 1 g pe zi, cu o creștere treptată la 2 g pe zi, după cum este necesar și în funcție de toleranță. Efectele adverse includ supresia măduvei osoase, eritem lezional, sensibilitate localizată și hiperpigmentare reversibilă.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Pacienții vor fi educați pentru a înțelege principiile generale ale terapiei și importanța complianței la tratament.
- Un răspuns pozitiv presupune normalizarea regiunilor de piele afectată, evaluat prin reducerea eritemului și a descuamării, precum și prin reducerea grosimii plăcilor.
- PASI reprezintă o metodă uniformă de determinare a proporției SC afectate, a gradului de eritem, a indurației și a producerii de scuame. Scorurile de severitate sunt apreciate astfel: mai mici de 12 (ușor), 12 până la 18 (moderat) și mai mult de 18 (sever).
- Evaluarea globală a medicului (*Physician Global Assessment* – PGA) poate fi, de asemenea, utilizată pentru analiza eritemului, a indurației, a producerii de scuame și a extinderii plăcilor, în raport cu evaluarea inițială.
- Scorul psoriazisului calculat conform *National Psoriasis Foundation* din SUA ia în considerare calitatea vieții și percepția pacientului asupra stării de bine, precum și indurația, gradul de extindere, evaluarea globală statică realizată de medic și pruritul.
- Obținerea eficacității prin orice regim terapeutic necesită zile și chiar săptămâni. Cu anumiți agenți, cum sunt corticosteroizii, se poate obține un răspuns inițial impresionant. Cu toate acestea, pentru a ajunge la un efect benefic susținut, poate fi necesară o perioadă de 2 până la 8 săptămâni (sau mai mare) de administrare a terapiei farmacologice antipsoriazice specifice, în vederea unui răspuns clinic semnificativ.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 98, „Psoriasis", autori Rebecca M. Law și Wayne P. Gulliver, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

SECȚIUNEA 4
BOLI ENDOCRINE

Terry L. Schwinghammer

CAPITOLUL 18

Afecțiunile glandei suprarenale

- Activitatea crescută a glandelor suprarenale presupune hipersecreție a hormonilor, cortizol (cu apariția sindromului Cushing) sau aldosteron (determinând hiperaldosteronism).
- Hipofuncția suprarenalelor este asociată cu insuficiență suprarenaliană primară (boala Addison) sau secundară.

SINDROMUL CUSHING

FIZIOPATOLOGIE

- Sindromul Cushing este rezultatul efectelor unor niveluri crescute de hormoni glucocorticoizi, rezultate fie în urma administrării exogene sau a unei hipersecreții suprarenaliene de hormon adrenocorticotrop (*adrenocorticotropic hormone* – ACTH), (ACTH-dependentă), fie ca urmare a dezvoltării anormale a țesutului suprarenal (ACTH-independentă).
- Sindromul Cushing ACTH-dependent (întâlnit în 80% dintre cazurile de sindrom Cushing) apare din cauza unei sinteze crescute de ACTH la nivel hipofizar, cauzând hiperplazia glandelor suprarenale. Adenoamele hipofizare sunt răspunzătoare de aproximativ 85% dintre cazurile de sindrom Cushing ACTH-dependent. Tumorile ectopice secretoare de ACTH și hipersecreția corticotropinică non-neoplazică reprezintă cauzele celorlalte 20% dintre cazurile de sindrom Cushing ACTH-depedente.
- Secreția ectopică de ACTH presupune hiperproducție de corticotropină de către o tumoră cu origine endocrină sau non-endocrină, de cele mai multe ori localizată la nivelul pancreasului, glandei tiroide ori al plămânilor (de ex., cancer pulmonar cu celule mici).
- Sindromul Cushing ACTH-independent este cel mai adesea rezultatul adenomului sau al carcinomului suprarenalei.

TABLOU CLINIC

- Obezitatea centrală și faciesul rotund sunt cel mai des întâlnite caracteristici ale pacientului cu hipercorticism (90% dintre pacienți). Obezitatea periferică și supradezvoltarea țesutului adipos apar la 50% dintre bolnavi. Acumularea grăsimii în zona dorsocervicală („ceafă de bizon") este nespecifică, însă depozitele adipoase supraclaviculare sunt frecvente și specifice pacienților cu sindrom Cushing. Bolnavii sunt adesea prezentați ca având facies „de lună plină" și „ceafă de bizon".
- Alte semne și simptome sunt miopatia sau slăbiciunea musculară, striurile abdominale, hipertensiune, scăderea toleranței la glucoză, tulburări psihice, disfuncții gonadice, pletoră facială și, la femei, amenoree și hirsutism.
- Până la 60% dintre pacienți dezvoltă osteoporoză cortizonică: 40% acuză dureri lombare și 20% ajung până la fracturi de compresie a coloanei vertebrale.

DIAGNOSTIC

- Diagnosticul de hipercorticism se stabilește pe baza unuia sau a mai multor teste de laborator: determinarea cortizolului liber urinar (*urinary free cortisol* – UFC) din urina pe 24 de ore, a cortizolului plasmatic la miezul nopții, a cortizolului salivar la miezul nopții sau/și testul de supresie cu doză mică de dexametazonă (*dexamethasone suppresion test* – DST).
- Alte teste utilizate pentru stabilirea etiologiei bolii sunt determinarea nivelului de ACTH plasmatic, cateterizarea venei suprarenale, testul de stimulare cu metirapon, tomografia computerizată (*computed tomography* – CT) toracică, abdominală sau de suprarenale, testul de stimulare cu hormon

de eliberare a corticotropinei (*corticotropin-releasing hormone* – CRH), cateterizarea sinusurilor pietroase inferioare și imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) hipofizară.
- Nodulii și tumorile suprarenalei sunt identificate utilizând examinarea CT de înaltă rezoluție sau IRM.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: reducerea morbidității și a mortalității și restabilirea statusului funcțional normal prin înlăturarea cauzei hipercorticismului, conservându-se, în același timp, funcțiile hipofizare și suprarenale normale.
- Opțiunile de tratament în cazul sindromului Cushing, în funcție de etiologie, sunt cuprinse în **Tabelul 18–1**.

Terapie nefarmacologică

- În general, tratamentul de primă intenție în cazul ambelor tipuri de sindrom Cushing (ACTH-dependent sau independent) îl constituie îndepărtarea chirurgicală a tumorii cauzatoare. Rezecția trans-sfenoidală a tumorii cu localizare hipofizară reprezintă tratamentul de elecție în terapia bolii Cushing.
- Iradierea glandei hipofize duce la ameliorarea simptomelor la aproximativ 50% dintre pacienți în decurs de 3 până la 5 ani, dar rezultatul este vizibil doar după 6–12 luni și poate determina apariția deficitului de hormon hipofizar (hipopituitarism).
- Îndepărtarea laparoscopică a glandelor suprarenale este de preferat în cazul pacienților cu adenom suprarenal unilateral sau în cazul celor la care chirurgia trans-sfenoidală sau radioterapia nu sunt recomandate sau au fost ineficiente.

Terapie farmacologică (a se vedea Tabelul 18–1)

- Farmacoterapia se folosește în general ca tratament de linia a doua, în cazul pacienților care nu pot fi supuși unei intervenții chirurgicale și, de asemenea, poate fi utilizată preoperator sau ca terapie adjuvantă, postoperator. Rareori, monoterapia se folosește paliativ în cazuri când tratamentul chirurgical este nerecomandat.

INHIBITORI AI STEROIDOGENEZEI

- **Metirapona** inhibă 11 β-hidroxilaza și, ca urmare, sinteza cortizolului. La începutul tratamentului, concentrațiile plasmatice ale ACTH cresc, din cauza scăderii bruște a concentrației de cortizol. Acest fenomen poate determina creșterea nivelului de hormoni androgeni și mineralocorticoizi cu apariția hipertensiunii, a acneei și a hirsutismului. În urma administrării orale au fost raportate reacții adverse ca: greață, vărsături, vertij, cefalee, amețeli, disconfort abdominal și erupții alergice. În prezent, metirapon este distribuit de producător doar pentru tratamentul de ultimă instanță (*compassionate use*).
- **Ketoconazol** inhibă enzimele citocromului P-450, inclusiv 11 β-hidroxilaza și 17 α-hidroxilaza. Eficacitatea sa, manifestată prin scăderea nivelului de cortizol, se instalează după câteva săptămâni de tratament. De asemenea, posedă activitate antiandrogenică, utilă în cazul administrării la femei, dar care poate provoca ginecomastie și hipogonadism în cazul utilizării la bărbați. Cel mai des întâlnite reacții adverse sunt afectarea hepatică, cu creșterea reversibilă a transaminazelor, tulburările gastrointestinale și cele dermatologice. Din cauza riscului crescut de hepatotoxicitate, monitorizarea trebuie să includă evaluarea funcției hepatice la începutul tratamentului, urmată de determinări săptămânale ale valorilor alanin-aminotransferazei (ALT) serice. Ketoconazolul și metirapona pot fi utilizate concomitent pentru un efect sinergic în reducerea nivelului de cortizol; în plus, ketoconazolul poate reduce efectul pro-androgenic al metiraponei.
- **Etomidatul** este un derivat imidazolinic asemănător ketoconazolului, care inhibă 11 β-hidroxilaza, dar mai poate avea și alte mecanisme de acțiune. Deoarece este disponibil doar în formulare parenterală, utilizarea lui este limitată la pacienții cu hipercortizolemie acută, care necesită tratament de urgență, sau înaintea intervenției chirurgicale. Se impune monitorizarea atentă a nivelului cortizolului seric pentru a preveni cazurile de hipocortizolism. Doza inițială este de 0,03 mg/kg, administrată iv. în bolus, urmată de perfuzie continuă cu debit de 0,1–0,3 mg/kg/oră.

TABEL 18–1 *Opțiuni de tratament al sindromului Cushing în funcție de etiologie*

Etiologie	Nefarmacologic	Denumire comună internațională (Denumire comercială)	Doză		
			Inițială	Uzuală	Maximă
Sindrom Cushing ectopic	Chirurgie, chimioterapie, radioterapie	Metiraponă (Metopirone) 250 mg capsule	0,5–1 g/zi, divizat în doze la fiecare 4–6 ore	1–2 g/zi, divizat în doze la 4–6 ore	6 g/zi
		Ketoconazol (Nizoral) 200 mg comprimate	200 mg o dată sau de două ori/zi	200–1200 mg/zi, în două prize	1600 mg/zi divizat în 4 prize
Sindrom Cushing de cauză hipofizară	Chirurgie, radioterapie	Mitotan (Lysodren) 500 mg comprimate	0,5–1 g/zi, se crește cu 0,5–1 g/zi la fiecare 1–4 săptămâni	1–4 g/zi, cu alimente pentru reducerea RA GI	12 g/zi
		Metiraponă	Vezi mai sus	Vezi mai sus	Vezi mai sus
		Mifepristonă (Mifegyne, Korlym) 300 mg comprimate	300 mg o dată/zi, se crește cu 300 mg/zi la fiecare 2–4 săptămâni	600–1200 mg/zi	1200 mg/zi sau 20 mg/kg/zi
		Cabergolină (Dostinex) 0,5 mg comprimate	0,5 mg o dată/săptămână	0,5–7 mg o dată/săptămână	7 mg/săptămână
		Pasireotidă (Signifor) 0,3, 0,6 și 0,9 mg/ml soluție	0,6–0,9 mg de două ori/zi	0,3–0,9 mg de două ori/zi	1,8 mg/zi
Adenom suprarenal	Chirurgie, tratament substitutiv postoperator	Ketoconazol	Vezi mai sus	Vezi mai sus	Vezi mai sus
Carcinom suprarenal	Chirurgie	Mitotan	Vezi mai sus	Vezi mai sus	Vezi mai sus

(RA, reacții adverse; GI, gastrointestinal)

ADRENOLITICE

- **Mitotan** este o substanță citotoxică ce inhibă 11-hidroxilarea 11-deoxicortizolului și a 11-deoxicorticosteronului la nivelul cortexului suprarenal, reducând sinteza cortizolului și a corticosteronului. Similar ketoconazolului, efectele mitotanului sunt vizibile abia după săptămâni sau chiar luni de tratament. Reducerea nivelului de cortizol apare la majoritatea pacienților și se menține chiar și după întreruperea tratamentului la aproximativ o treime dintre bolnavi. Mitotanul distruge celule din zona fasciculată și reticulată suprarenală; pe termen scurt, efectul citotoxic este minim în zona glomerulară, însă în administrare pe termen lung și aceasta poate fi afectată grav. Mitotan are importante efecte adverse neurologice și gastrointestinale, iar pacienții ar trebui atent monitorizați sau spitalizați la inițierea terapiei. Greața și diareea sunt frecvent întâlnite la doze mai mari de 2 g/zi și pot fi evitate prin creșterea treptată a dozelor sau prin administrarea medicamentului în timpul mesei. Frecvente sunt și letargia, somnolența și alte efecte la nivelul sistemului nervos central (SNC). De asemenea, poate să apară hipercolesterolemia (reversibilă la oprirea tratamentului) sau prelungirea timpului de sângerare.

NEUROMODULATORI AI ELIBERĂRII ACTH

- Secreția hipofizară de ACTH este mediată de neurotransmițători ca serotonina, acidul γ-aminobutiric (GABA), acetilcolina, catecolamine. În ciuda faptului că tumorile hipofizare secretoare de ACTH (sindrom Cushing) controlează într-o anumită măsură sinteza de hormon, acești neurotransmițători pot stimula glanda hipofizară în producerea de ACTH. Prin urmare, au fost propuse o serie de medicamente ce modulează activitatea acestor neurotransmițători, ca tratament în sindromul Cushing: ciproheptadină, bromocriptină, cabergolină, acid valproic, octeotrid, lanreotidă, pasireotidă, rosiglitazonă și tretinoin. Cu excepția pasireotidei, nici unul dintre aceste medicamente nu au demonstrat eficiență clinică în terapia sindromului Cushing.
- **Ciproheptadina**, antagonist neselectiv al receptorilor serotoninergici și cu proprietăți anticolinergice, poate determina scăderea secreției de ACTH la anumiți pacienți cu sindrom Cushing. Reacții adverse, precum sedarea și creșterea în greutate limitează mult utilizarea medicamentului.
- **Pasireotida** (Signifor) este un analog de somatostatină, ce acționează agonist asupra receptorilor acesteia, inhibând secreția de hormon hipofizar și reducerea secreției cortizolice. Utilizarea pasireotidei este aprobată pentru pacienții cu sindrom Cushing la care tratamentul chirurgical nu este recomandat sau s-a dovedit ineficient.

BLOCANȚI AI RECEPTORILOR PENTRU GLUCOCORTICOIZI

- **Mifepristona** (Mifegyne, Korlym) este un antagonist al receptorilor progesteronului și ai glucocorticoizilor, ce anulează acțiunea supresivă a dexametazonei și determină creșterea nivelurilor endogene de cortizol și ACTH la subiecți sănătoși. Mifepristona s-a dovedit eficientă în reducerea hiperglicemiei, a hipertensiunii și a creșterii în greutate asociate hipercorticismului. FDA (*Food and Drug Administration*) a aprobat utilizarea sa în sindromul Cushing endogen la pacienți cu diabet zaharat tip II sau toleranță scăzută la glucoză, care nu sunt eligibili sau nu au prezentat un răspuns satisfăcător la terapia chirurgicală. Reacții adverse comune tratamentului cu mifepristonă sunt oboseala, greața, cefaleea, artralgiile, edemele periferice, hiperplazia endometrială (însoțită sau nu de sângerări vaginale) și scăderea potasiului seric.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Atenta monitorizare a cortizolului în urina pe 24 de ore și a valorilor cortizolului seric este esențială pentru depistarea insuficienței suprarenale iatrogene la pacienții cu sindrom Cushing. Este necesară monitorizarea nivelului cortizolului în timpul tratamentului cu toate medicamentele menționate (cu excepția mifepristonei) și, dacă este nevoie, se administrează terapie de substituție cu glucocorticoizi.

HIPERALDOSTERONISMUL

FIZIOPATOLOGIE

- Hiperaldosteronismul se caracterizează prin secreție anormal de mare de aldosteron și se clasifică în: primar (cauză suprarenală) și secundar (sursă externă glandelor suprarenale).

- *Hiperaldosteronismul primar* apare cel mai frecvent din cauza unei hiperplazii suprarenale bilaterale sau a unui adenom suprarenal secretor de aldosteron (Sindrom Conn). Cauze mai puțin frecvente includ hiperplazia unilaterală suprarenală, carcinomul suprarenal, adenomul adrenocortical sensibil la renină sau cele trei forme de hiperaldosteronism familial (*familial hyperaldosteronism* – FH): tip I (reversibil la administrarea de glucocorticoizi), tip II (adenom suprarenal sau hiperplazie tip II apărute în context familial) și tipul III.
- *Hiperaldosteronismul secundar* apare ca rezultat al suprastimulării zonei glomerulare de un factor non-adrenal, de obicei sistemul renină-angiotensină. Creșterea secreției de aldosteron poate fi consecința aportului excesiv de potasiu, a administrării de contraceptive orale, a sarcinii sau a menstruației. Insuficiența cardiacă, ciroza, stenoza de arteră renală și sindromul Bartter pot, de asemenea, să determine creșterea nivelului de aldosteron.

TABLOU CLINIC

- Pacienții pot acuza slăbiciune musculară, oboseală, parestezii, cefalee, polidipsie și poliurie nocturnă.
- Mai pot apărea semne precum hipertensiunea și tetania/paralizia.
- Explorările clinice relevă activitate redusă a reninei, nivel crescut de aldosteron plasmatic, hipernatremie (>142 mEq/l), hipopotasemie, hipomagneziemie, valori crescute ale bicarbonatului seric (>31 mEq/l) și toleranță redusă la glucoză.

DIAGNOSTIC

- Pacienții cu suspiciune de hiperaldosteronism (de ex., hipertensiune rezistentă la tratament) sunt supuși unui screening al funcției suprarenale, frecvent fiind folosită urmărirea raportului dintre concentrația plasmatică a aldosteronului și activitatea reninei plasmatică (*aldosteron-to-renin ratio*). Valori crescute ale acestui raport sugerează hiperaldosteronism primar.
- În cazul pacienților cu ARR pozitiv este necesară efectuarea testelor de confirmare pentru excluderea rezultatelor fals-pozitive. Acestea includ testul de încărcare orală cu sare, perfuzia cu soluție salină, testul de supresie cu fludrocortizon și testul de provocare cu captopril. Un rezultat pozitivă indică secreție autonomă de aldosteron, care nu este suprimată, și diagnosticul de hiperaldosteronism.

TRATAMENT

Terapie nefarmacologică

- Adenoamele secretoare de aldosteron sunt îndepărtate printr-o intervenție laparoscopică, fapt ce duce la vindecare în cazul a până la 72% dintre pacienți. Dacă intervenția chirurgicală nu este recomandată, terapia farmacologică poate fi de ajutor.

Terapie farmacologică

- Medicamentele de primă intenție în hiperplazia suprarenală bilaterală sunt antagoniștii receptorilor aldosteronului, dar au fost folosite și alte grupe de substanțe medicamentoase.
  - ✓ **Spironolactona** (Aldactone) este un antagonist neselectiv al receptorilor aldosteronului, intrând în competiție cu acesta pentru locurile de legare și prevenind, astfel, declanșarea efectelor negative ale activării receptorilor. Doza inițială este de 25 mg zilnic, urmată de creșterea dozelor la intervale de 4 până la 8 săptămâni. Majoritatea pacienților prezintă răspuns favorabil la doze cuprinse între 25 și 400 mg/zi, administrate o dată pe zi sau fracționat. Reacțiile adverse sunt tulburările gastrointestinale, impotența, ginecomastia, dereglări ale ciclului menstrual și hiperpotasemia.
  - ✓ **Eplerenona** (Inspra) este un antagonist selectiv al receptorilor aldosteronului, cu afinitate mare pentru aceștia și neglijabilă pentru receptorii hormonilor sexuali. În consecință, reacțiile adverse rezultate din interacțiunea cu acești receptori sunt mai reduse în comparație cu spironolactona. Terapia se inițiază cu o doză de 50 mg zilnic, care se crește treptat, la intervale de 4 până la 8 săptămâni, la 50 mg de două ori pe zi; unii pacienți pot avea nevoie de doze de 200–300 mg/zi.
  - ✓ **Amilorid** (Amiloride), un diuretic economisitor de potasiu, este mai puțin eficient decât spironolactona, de multe ori pacienții necesitând terapie adițională pentru controlul tensiunii arteriale. Doza inițială este de 5 mg de două ori pe zi, ajungându-se la o doză uzuală de 20 mg/zi administrată în două prize. Uneori pot fi necesare doze de 30 mg/zi.

✓ Blocantele canalelor de calciu, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și diuretice precum clortalidona, pot fi utilizate ca terapie de a doua linie, nefiind disponibile, însă, pentru niciuna dintre substanțe, dovezi concludente de eficacitate.

- Terapia farmacologică în cazul hiperaldosteronismului secundar este dictată de etiologie. Corectarea sau controlul patologiei cauzatoare a secreției anormale de aldosteron ar trebui să rezolve problema. Se recomandă administrarea spironolactonei până la depistarea cauzei.

INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALĂ

FIZIOPATOLOGIE

- Insuficiența corticosuprarenală primară (boala Addison) apare în urma distrugerii parțiale sau totale a cortexului suprarenal. Consecințele acestui fenomen sunt scăderea concentrației sanguine de cortizol, aldosteron și hormoni androgeni, și creșterea compensatorie a nivelurilor de CRH și ACTH.
- În țările dezvoltate, 80–90% dintre cazurile de boală Addison au drept cauză un proces autoimun, spre deosebire de țările în curs de dezvoltare unde tuberculoza este principalul factor etiologic.
- Medicamentele care inhibă sinteza cortizolului (de ex., ketoconazolul) sau accelerează metabolismul acestuia (de ex., fenitoina, rifampicina sau fenobarbitalul) pot determina apariția insuficienței corticosuprarenale primare.
- Insuficiența corticosuprarenală secundară apare cel mai frecvent în contextul utilizării de hormoni corticosteroizi exogeni, ceea ce determină inhibarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliene, cu scăderea eliberării de ACTH și a secreției de cortizol și hormoni androgeni. De asemenea, s-a raportat faptul că mirtazapina și progestativele (de ex., medroxiprogesteron acetat sau megestrol acetat) induc insuficiența corticosuprarenală secundară. În boala secundară se înregistrează, de obicei, niveluri serice normale ale mineralcoricoizilor.

TABLOU CLINIC

- Deseori pacienții acuză simptome ca slăbiciune musculară, scădere în greutate, simptome gastrointestinale, apetit pentru alimente sărate, cefalee, tulburări cognitive și de echilibru, depresie.
- Semne ale insuficienței corticosuprarenale includ hiperpigmentarea pielii, hipotensiune ortostatică, febră, alopecie, vitiligo, amenoree și toleranță scăzută la frig.

DIAGNOSTIC

- Testul rapid de stimulare cu ACTH este folosit în evaluarea pacienților suspectați de hipocorticism. O creștere cu 18 μg/dl sau mai mult (500 nmol/l) a concentrației serice de cortizol după administrarea de ACTH sau de derivați sintetici exclude posibilitatea unei insuficiențe corticosuprarenale.
- Pacienții cu boală Addison prezintă un răspuns anormal la testul de stimulare cu corticotropină. Valorile ACTH-ului plasmatic sunt, de obicei, crescute (400–2000 pg/ml sau 88–440 pmol/l) în insuficiența corticosuprarenală primară și normale spre scăzute (5–50 pg/ml sau 1,1–11 pmol/l) în cea secundară. Un răspuns normal la acest test nu exclude insuficiența corticosuprarenală secundară.
- Testul hipoglicemiei indusă de insulină, testul cu metirapon și cel de stimulare cu CRH reprezintă alte opțiuni de testare în screeningul bolii Addison.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: reducerea morbidității și a mortalității, restabilirea funcțiilor normale și prevenirea episoadelor de insuficiență corticosuprarenală acută.

Terapie nefarmacologică

- Este necesară informarea pacientului asupra eventualelor complicații ce pot apărea în timpul tratamentului, asupra rezultatelor așteptate, a importanței administrării corespunzătoare a medicamentelor și a aderenței la tratament, și asupra posibilelor reacții adverse.

TABEL 18-2 Potența relativă a glucocorticoizilor

Glucocorticoid	Potență anti-inflamatoare	Potență echivalentă (mg)	Timp de înjumătățire (min)	Potența retenției saline
Cortizon	0,8	25	30	2
Hidrocortizon	1	20	90	2
Prednisonă	3,5	5	60	1
Prednisolonă	4	5	200	1
Triamcinolon	5	4	300	0
Metilprednisolonă	5	4	180	0
Betametazonă	25	0,6	100–300	0
Dexametazonă	30	0,75	100–300	0

Terapie farmacologică

CORTICOSTEROIZI

- Sunt preferați **hidrocortizon, cortizon** și **prednisonă** administrați în doza minimă eficientă, în două prize zilnice, conform ritmului fiziologic de secreție cortizolică.
- Doza inițială este de 15–25 mg/zi hidrocortizon, echivalent cu 25–37,5 mg/zi cortizon acetat, sau 2,5 mg/zi prednisonă (**Tabelul 18-2**). Două treimi din doză se administrează dimineața și o treime 6–8 ore mai târziu.
- Se monitorizează simptomele pacientului timp de 6 până la 8 săptămâni pentru a verifica instituirea unui tratament de substituție corect.
- În insuficiența corticosuprarenală primară, **acetatul de fludrocortizon** în doze cuprinse între 0,05 și 0,2 mg/zi, în priză unică, poate reduce deficitul de hormon mineralocorticoid. Pentru administrare parenterală se utilizează **trimetilacetat de deoxicorticosteron,** 2–5 mg soluție uleioasă, intramuscular, o dată la 3 sau 4 săptămâni. Principalul motiv pentru adăgarea mineralocorticoidului în terapie este prevenirea hiperpotasemiei.
- Episoadele de criză suprarenală întâlnite la pacienții cu boală Addison apar ca urmare a reducerii dozei de glucocorticoid sau a gestionării defectuoase a terapiei în situații de stres. Pentru a evita astfel de cazuri, pacienții aflați în tratament substitutiv trebuie să crească doza cu 5–10 mg hidrocortizon (sau doze echivalente ale altor glucocorticoizi) înaintea unor activități fizice de intensitate crescută, cum ar fi sportul. Bolnavul necesită instruire ca în perioadele de stres fizic intens (de ex., boli febrile, post-accident) să dubleze doza de glucocorticoid, până la vindecarea completă.
- Terapia farmacologică a insuficienței corticosuprarenale secundare este similară celei primare, cu excepția faptului că terapia de substituție mineralcorticoidă nu este, de obicei, necesară.

Farmacoterapia insuficienței corticosuprarenale acute

- Insuficiența corticosuprarenală acută (criza adrenală sau addisoniană) reprezintă o urgență medicală.
- Situații-limită, intervenții chirurgicale, infecțiile sau traumatismele sunt evenimente care suprasolicită glanda suprarenală, în special în cazul pacienților care prezintă insuficiență suprarenală sau hipofizară.
- Cel mai adesea criza suprarenală apare la întreruperea bruscă a tratamentului cu glucocorticoid, pe fondul unui deficit de activitate al axei hipotalamo-hipofizare (HHA), deficit indus tocmai de tratamentul substitutiv (cronic).
- **Hidrocortizonul** administrat parenteral reprezintă tratamentul de elecție datorită dublului său efect, glucocorticoid și mineralocorticoid. Doza inițială este de 100 mg iv., în perfuzie rapidă, urmată de perfuzie continuă cu debit de 10 mg/oră sau administrare intermitentă în bolus a unei doze de 100–200 mg la fiecare 24 de ore. Tratamentul parenteral se continuă 24 până la

48 de ore. Dacă pacientul este stabil se trece la administrarea orală a 50 mg la 6–8 ore, urmând ca doza să fie redusă treptat până la cea de menținere, corespunzătoare nevoilor pacientului cu boală Addison.

- **Refacerea volumului sanguin** este deseori necesară; se administrează ser glucozat 5% iv. într-un ritm care să asigure menținerea tensiunii arteriale.
- În caz de hiperpotasemie la finalul fazei de stabilizare cu hidrocortizon, se poate asocia **acetatul de fludrocortizon** 0,1 mg/zi.
- Bolnavii cu insuficiență corticosuprarenală ar trebui să poarte un obiect de identificare, cum ar fi card, brățară, care să conțină informații despre starea lor de sănătate. De asemenea, pentru pacientul cu boală Addison, ar trebui asigurată disponibilitatea preparatelor injectabile sau a supozitoarelor cu hidrocortizon, în situațiile de urgență sau în perioadele de stres fizic intens, boli febrile ori traumatisme.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- În cele mai multe cazuri, rezultatele terapiei la pacienții cu insuficiență corticosuprarenală sunt greu de evaluat, dar reducerea hiperpigmentării pielii este considerată un semn clinic pozitiv. Apariția manifestărilor sindromului Cushing sugerează un exces de tratament substitutiv.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 76, „Adrenal Gland Disorders", autori Andrew Y. Hwang, Steven M. Smith, și John G. Gums, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 19

Diabetul zaharat

- *Diabetul zaharat* (DZ) reprezintă un grup de afecțiuni metabolice caracterizate prin hiperglicemie și perturbări ale metabolismului carbohidraților, lipidelor și proteinelor. Acestea pot duce la complicații cronice microvasculare, macrovasculare și neuropate.

FIZIOPATOLOGIE

- DZ tip 1 (5%–10% dintre cazuri) rezultă din distrugerea autoimună a celulelor β-pancreatice, ducând la deficitul total de insulină. De obicei, este diagnosticat la copii și adolescenți, dar poate apărea la orice vârstă. Procesul autoimun este mediat de macrofage și limfocite T cu autoanticorpi împotriva antigenelor celulelor β (de ex., anticorpi ai celulelor insulare, anticorpi ai insulinei). Amilina (un hormon cosecretat cu insulina de celulele β-pancreatice) suprimă secreția inadecvată de glucagon, încetinește golirea conținutului gastric și determină sațietate centrală. Amilina este, de asemenea, deficitară în DZ tip 1, ca urmare a distrugerii celulelor β.
- DZ tip 2 (90% dintre cazuri) se caracterizează prin numeroase deficiențe:
  - ✓ *Afectarea secreției de insulină* este un semn caracteristic; masa și funcția celulelor β sunt amândouă diminuate, iar distrugerea celulelor β este progresivă.
  - ✓ În mod normal, hormonii incretinici peptidul 1 glucagon-like (GLP-1) și polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (GIP), sunt secretați la nivel intestinal, stimulând secreția de insulină atunci când nutrienții ajung în stomac și în intestine. Pacienții cu DZ tip 2 au un *efect incretinic redus* din cauza concentrațiilor scăzute ale acestora sau a dezvoltării rezistenței la efectele hormonilor incretinici.
  - ✓ *Rezistența la insulină* este manifestată prin producerea excesivă de glucoză la nivel hepatic, scăderea utilizării glucozei la nivelul musculaturii scheletice și intensificarea lipolizei și a sintezei de acizi grași liberi.
  - ✓ *Secreția excesivă de glucagon* apare deoarece în cazul pacienților cu DZ tip 2 nu este suprimată secreția de glucagon ca răspuns la consumul de alimente, ca urmare a rezistenței/deficitului de GLP-1 și a rezistenței/deficitului de insulină, care ar suprima direct secreția acestuia.
  - ✓ *Reglarea de tip „up-regulation" a co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT-2) la nivel renal* crește reabsorbția glucozei la nivelul tubului contort proximal, ceea ce poate agrava hiperglicemia.
- *Sindromul metabolic* implică multiple tulburări metabolice și conferă un risc mai crescut pentru dezvoltarea DZ tip 2 și, ulterior, a bolii cardiovasculare (BCV). Definiția actuală include obezitatea centrală (definită ca circumferința abdominală specifică diferitelor etnii – valori standard) plus alți doi factori dintre următorii patru: (1) valori crescute ale trigliceridelor (≥150 mg/dl [1,7 mmol/l]); (2) valori scăzute ale HDL-colesterolului (<40 mg/dl [1,03 mmol/l] la bărbați, sau <50 mg/dl [1,29 mmol/l] la femei); (3) creșterea presiunii arteriale (TA sistolică ≥130 mmHg, TA diastolică ≥85 mmHg, sau tratament pentru hipertensiune, în cazul diagnosticării anterioare); și (4) creșterea glicemiei à jeun (≥100 mg/dl [5,6 mmol/l]) sau diagnosticul anterior de DZ tip 2.
- Cauzele mai puțin comune ale diabetului (mai puțin de 5%) includ diabetul gestațional (DZG), diabetul de maturitate (MODY), tulburările endocrine (de ex., acromegalia, sindromul Cushing), disfuncția exocrină pancreatică, infecții și medicamente (de ex., glucocorticoizi, tiazide, niacină).
- Complicațiile microvasculare includ retinopatia, neuropatia și nefropatia. Complicațiile macrovasculare includ boala coronariană, accidentul vascular cerebral și boala vasculară periferică.

TABLOU CLINIC

DIABET ZAHARAT TIP 1

- Cele mai frecvente simptome inițiale sunt poliuria, polidipsia, polifagia, scăderea în greutate și oboseala, însoțite de hiperglicemie.
- Persoanele cu diabet zaharat sunt adesea slabe și predispuse să dezvolte cetoacidoză diabetică dacă nu își administrează insulina sau se află în condiții severe de stres.

- Între 20% și 40% dintre pacienți prezintă cetoacidoză diabetică după câteva zile de poliurie, polifagie și scădere în greutate.

DIABET ZAHARAT TIP 2

- Pacienții sunt de obicei asimptomatici și pot fi diagnosticați secundar unor analize de sânge periodice.
- Oboseala, poliuria, nicturia și polidipsia pot fi prezente. Scăderea semnificativă în greutate nu se întâlnește în mod obișnuit, majoritatea pacienților fiind supraponderali sau obezi.

DIAGNOSTIC

- Criteriile pentru diagnosticul DZ includ oricare dintre următoarele:
  1. Valoarea HbA1C de 6,5% sau mai mare (≥0,065; ≥48 mmol/mol Hb)
  2. Valoarea glicemiei bazale (în absența aportului caloric în ultimele 8 ore) de 126 mg/dl sau mai mare (≥7,0 mmol/l)
  3. Valoarea glicemiei de 200 mg/dl sau mai mare (≥11,1 mmol/l), la două ore după administrarea unei cantități de glucoză echivalentă cu 75 g de glucoză anhidră dizolvată în apă, în cadrul testului de toleranță la glucoza pe cale orală (TTGO)
  4. Valoarea glicemiei de 200 mg/dl sau mai mare (≥11,1 mmol/l) determinată dintr-o probă de sânge recoltată într-un moment oarecare al zilei, însoțită de simptome clasice de hiperglicemie sau de criza hiperglicemică. În absența evidentă a hiperglicemiei, criteriile 1 și 3 trebuie confirmate prin testări repetate.
- Glicemia bazală normală (GBN) este mai mică de 100 mg/dl (5,6 mmol/l).
- Glicemia bazală modificată (GBM) este GBN de 100 până la 125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l).
- Toleranța la glucoză modificată (TGM) este diagnosticată atunci când la 2 ore după TTGO, glicemia are valori de la 140 la 199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l).
- Pentru femeile însărcinate ar trebui să se evalueze riscul pentru dezvoltarea DZG la prima vizită prenatală și să se determine glicemia, dacă există factori de risc pentru dezvoltarea diabetului (de ex., istoric familial pozitiv, antecedente personale de DZG, obezitate marcată sau dacă este membră a unui grup etnic cu risc ridicat).

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: ameliorarea simptomelor, reducerea riscului de complicații microvasculare și macrovasculare, reducerea mortalității și îmbunătățirea calității vieții. Valorile dorite ale glicemiei și ale HbA1C sunt prezentate în **Tabelul 19–1**.

TABEL 19–1 Obiectivele glicemice ale terapiei pentru adulți

Index biochimic	ADA	ACE și AACE
HbA1C	<7%[a] (<0,07; <53 mmol/mol Hb)	≤6,5% (≤0,065; <48 mmol/mol Hb)
Glicemia preprandială	80–130 mg/dl (4,4–7,2 mmol/l)	<110 mg/dl (<6,1 mmol/l)
Glicemia postprandială	<180 mg/dl[b] (<10 mmol/l)	<140 mg/dl (<7,8 mmol/l)

(AACE, Asociația Americană a Endocrinologilor Clinicieni [*American Association of Clinical Endocrinologists*]; ACE, Colegiul American de Endocrinologie [*American College of Endocrinology*]; ADA, Asociația Americană de Diabet [*American Diabetes Association*])

[a]Obiective glicemice mai stricte pot fi adecvate dacă sunt atinse fără hipoglicemie semnificativă sau efecte adverse. Obiective mai puțin stricte pot fi de asemenea adecvate în anumite situații.

[b]Determinările glicemiei postprandiale ar trebui efectuate la 1–2 ore de la începutul mesei, atunci când la pacienții cu diabet zaharat se atinge vârful glicemiei.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

- Terapia precoce, cu scopul de a aduce glicemia aproape de valorile normale, reduce riscul complicațiilor microvasculare, însă pentru a reduce riscul afecțiunilor macrovasculare este necesar un management sever al factorilor de risc cardiovascular (de ex., renunțarea la fumat, tratamentul dislipidemiei, controlul intensiv al presiunii arteriale [TA] și terapie antiagregantă).
- Îngrijirea adecvată necesită stabilirea obiectivelor pentru nivelurile glicemiei, TA și ale lipidelor serice, monitorizarea regulată a complicațiilor, alimentație adecvată, menținerea unei greutăți optime, efectuarea activităților fizice regulat, selectarea și utilizarea medicației adecvate, automonitorizarea glicemiei (AG) și evaluarea testelor de laborator pentru parametrii adecvați.

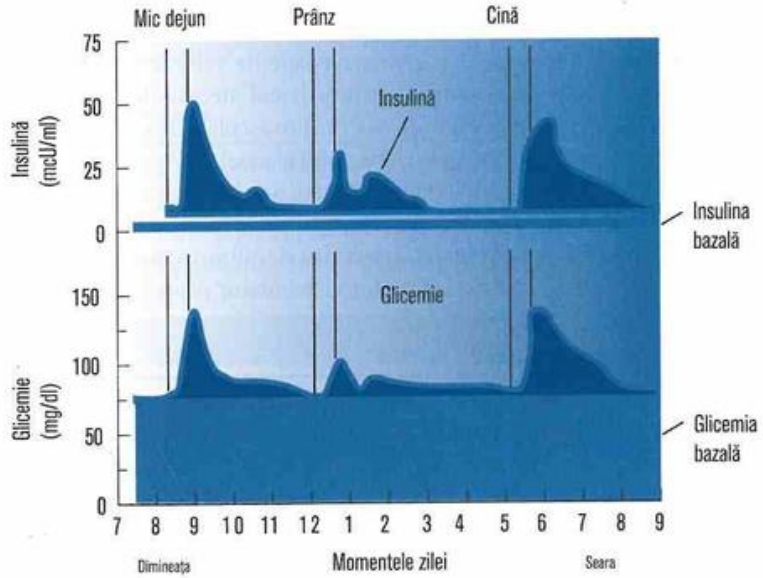
TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- Terapia nutrițională este recomandată tuturor pacienților. Pentru DZ tip 1, accentul este pus pe reglarea administrării fiziologice a insulinei asociate unei diete echilibrate, pentru a atinge și a menține o greutate corporală optimă. Planul alimentar ar trebui să includă un consum moderat de carbohidrați, un conținut scăzut în grăsimi saturate (mai puțin de 7% din totalul caloriilor) și să conțină toate vitaminele și mineralele esențiale. Scăderea în greutate este recomandată tuturor pacienților care au DZ tip 2 cu rezistență la insulină/supraponderali sau obezi.
- Exercițiul aerobic poate îmbunătăți sensibilitatea la insulină, controlul glicemic și poate reduce riscul cardiovascular, contribuind la controlul greutății și îmbunătățind starea de bine. Obiectivele activității fizice includ cel puțin 150 min/săptămână de activitate fizică moderată (50%–70% din rata maximă a frecvenței cardiace) repartizată în cel puțin 3 zile/săptămână cu cel mult 2 zile de pauză. Antrenamentul de rezistență/forță este recomandat cel puțin de 2 ori/săptămână pentru pacienții fără retinopatie diabetică proliferativă.
- Educația continuă a pacienților cu diabet zaharat ar trebui să pună accentul pe comportamentele de autoîngrijire, incluzând alimentația sănătoasă, activitatea fizică, monitorizarea concentrației glucozei serice (GS), administrarea medicamentelor, rezolvarea problemelor pentru menținerea controlului diabetului zaharat, reducerea riscului complicațiilor și combaterea stresului. Pacienții trebuie să fie implicați în luarea deciziilor și să fie informați asupra bolii și asupra complicațiilor acesteia.
- Toți pacienții care primesc insulină ar trebui să fie instruiți cu privire la modul de recunoaștere și de tratament al hipoglicemiei. Pentru a reduce la minimum tratarea exagerată și pentru a evita hiperglicemia de rebound, pacienții trebuie să urmeze „regula celor 15". Dacă apare hipoglicemia, pacientul ar trebui să consume 15 g de carbohidrați cu absorbție rapidă (de ex., 227 g [240 ml] suc de portocale sau lapte, 4 tablete de glucoză sau un tub de glucoză gel) și 15 minute mai târziu să repete determinarea GS. Dacă GS este <70 mg/dl (3,9 mmol/l), pacientul ar trebui să repete „regula celor 15" până la normalizarea GS.
- Transplantul de celule insulare și de pancreas se realizează ocazional, la pacienții care necesită imunosupresie din diferite motive (de ex., transplant renal). Deși mulți pacienți au ocazia de a renunța la insulină sau necesită o altă terapie minimală, cel puțin 80% dintre aceștia trebuie să revină la terapia cu insulină în termen de 2 ani de la transplant.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

DIABET ZAHARAT TIP 1

- Toți pacienții cu DZ tip 1 necesită insulină, dar tipul și modul de administrare a insulinei diferă în funcție de preferințele pacientului, stilul de viață, preferința medicului și resursele disponibile. Terapia ar trebui să asigure concordanța între aportul de carbohidrați și intervențiile pentru scăderea glicemiei (de obicei administrarea insulinei) și activitatea fizică. Scopul este de a permite pacientului să trăiască o viață cât mai aproape de normal.
- **Figura 19–1** descrie relația între glicemie și secreția de insulină pe parcursul unei zile și modul în care se pot administra diferite regimuri de insulină și amilinomimetice. Timpul de apariție a efectului, efectul maxim și durata efectului insulinei trebuie să se potrivească cu programul meselor și al exercițiilor fizice, pentru a avea valori glicemice apropiate de valorile normale ale glicemiei pe parcursul zilei.



Regimuri de insulinoterapie intensivă

	7:00 (masa)	11:00 (masa)	17:00 (masa)	La culcare
1. 2 ddze,[a] R sau cu acțiune rapidă + N	R, L, A, GLU + N		R, L, A, GLU + N	
2. 3 doze, R sau cu acțiune rapidă + N	R, L, A, GLU + N	R, L, A, GLU	R, L, A, GLU + N	
3. 4 doze, R sau cu acțiune rapidă + N	R, L, A, GLU	R, L, A, GLU	R, L, A, GLU	N
4. 4 doze, R sau cu acțiune rapidă + N	R, L, A, GLU + N	R, L, A, GLU	R, L, A, GLU	N
5. 4 doze,[b] R sau cu acțiune rapidă + cu acțiune de lungă durată	R, L, A, GLU	R, L, A, GLU	R, L, A, GLU	G sau D[b] (G poate fi administrată în orice moment la fiecare 24 de ore)
	← Rata bazală ajustată →			
6. PSCI pompă	Bolus	Bolus	Bolus	
7. 3 doze prandiale de pramlintidă adăugate regimurilor anterioare	P	P	P	

[a]Mulți medici nu vor lua în considerare această insulinoterapie intensivă.
[b]Poate fi administrat de două ori pe zi în DZ tip 1 = 5 doze.

(A, Afrezza; A, aspart; PSCI, perfuzia subcutanată continuă a insulinei; D, detemir sau degludec; G, glargine; GLU, glulizin; L, lispro; N, NPH; P, pramlintidă; R, regular)

FIGURA 19–1. Relația dintre insulină și glicemie pe parcursul unei zile și modul în care ar putea fi administrate diferite regimuri de insulină și amilinomimetice

- Cel mai simplu regim care aproximează eliberarea fiziologică a insulinei conține „amestecuri extemporanee" de insuline, constând în două doze zilnice ale unui amestec dintre o insulină cu acțiune intermediară (de ex., **NPH**) și o **insulină regular** sau un analog de insulină cu acțiune rapidă (**lispro, aspart** sau **glulizin**) administrate înaintea meselor de dimineață și seară (a se vedea **Fig.19–1**, nr.1). Insulina cu acțiune intermediară administrată dimineața asigură nivelul

de insulină bazală pe parcursul zilei și oferă necesarul „prandial" pentru masa de prânz. Doza de insulină cu acțiune intermediară administrată seara asigură nivelul de insulină bazală pe parcursul serii și peste noapte. În cadrul acestui regim poate apărea hipoglicemia nocturnă; administrarea dozei de NPH înainte de culcare (în loc de seara) poate îmbunătăți controlul glicemic și poate reduce riscul de hipoglicemie nocturnă. Majoritatea pacienților nu au program fix sau un aport alimentar bine stabilit pentru a-și putea controla glicemiile utilizând această abordare, însă ea poate fi de folos celor care nu sunt în măsură să aplice regimuri mai intense de insulină.

- Regimurile bazal-bolus care utilizează injecții zilnice multiple (*multiple daily injections* – MDI) încearcă să reproducă fiziologia normală a insulinei, cu o combinație de insulină cu durată intermediară de acțiune (NPH) sau cu durată lungă de acțiune (**detemir**, **glargin** sau **deglutec**), drept componentă bazală, și o insulină cu acțiune rapidă (insulina regular sau analogii lispro, aspart, glulizin) pentru a asigura necesarul prandial (a se vedea **Fig.19–1**, nr. 2, 3, 4 și 5). Pacientul își stabilește doza de insulină bolus pe baza glicemiei preprandiale, a aportului anticipat de carbohidrați și a activității fizice probabile în următoarele 3–4 ore. Calculul aportului de carbohidrați este un instrument eficient pentru determinarea dozei de insulină rapidă care urmează a fi injectată înaintea fiecărei mese. În DZ tip 1, necesarul zilnic mediu de insulină este de 0,5 până la 0,6 unități/kg, din care aproximativ 50% reprezintă insulina bazală și restul de 50% se administrează ca insulină bolus divizată la mese (de ex., 20% înainte de micul dejun, 15% înainte de prânz și 15% înainte de cină). Necesarul poate fi scăzut, de la 0,1 până la 0,4 unități/kg în faza lunii de miere. Doze mai mari de insulină sunt necesare de obicei în timpul bolilor acute sau al cetozei.
- Perfuzia subcutanată continuă a insulinei (PSCI) prin pompa de insulină, utilizând o rată bazală și doze bolus de insulină cu acțiune rapidă (lispro, aspart sau glulizin), este cea mai probabilă metodă pentru obținerea unui control glicemic mai bun față de MDI (a se vedea **Fig.19–1**, nr. 6). PSCI poate calcula dozele de insulină bolus necesare pe baza aportului de carbohidrați. De asemenea, poate fi asociat cu monitorizarea continuă a glicemiei pentru a calcula dozele de corecție a insulinei și pentru a atenționa pacientul în cazul hipo- și al hiperglicemiei. Pacienții trebuie să verifice dacă doza bolus calculată și dozele ratei bazale sunt calculate corect. Rata bazală poate varia pe parcursul zilei, pe baza modificărilor necesarului de insulină. Aceste caracteristici ale PSCI permit dozarea mai precisă a insulinei și ajută pacienții să obțină un control glicemic mai bun. Cu toate acestea, necesită o atenție sporită la detalii și AG mai frecvent decât în cazul regimului MDI bazal-bolus.
- Golirea inadecvată a conținutului gastric poate împiedica adaptarea dozei de insulină la aportul alimentar. **Pramlintida**, un analog de amilină, poate fi adecvată pacienților care continuă să aibă un control postprandial neregulat, în ciuda acestor strategii și a utilizării corespunzătoare a insulinei (a se vedea **Fig.19–1**, nr. 7). Când se administrează înaintea fiecărei mese, poate îmbunătăți moderat controlul glicemic postprandial, dar nu este considerată un substituent al insulinei bolus și nu poate fi amestecată cu insulina. La inițierea terapiei, fiecare doză de insulină prandială ar trebui redusă cu 30% până la 50% pentru a preveni hipoglicemia. Pramlintida ar trebui titrată pe baza efectelor adverse GI și a obiectivelor glicemice postprandiale.

DIABET ZAHARAT TIP 2

- Au fost publicați algoritmi de tratament bazați pe consens; de exemplu, a se vedea algoritmul Asociației Americane de Diabet (*American Diabetes Association* – ADA) și al Asociației Europene pentru Studiul Diabetului (*European Association for the Study of Diabetes*) (Inzucchi SE et al., *Diabetes Care* 2015; 38: 140–149).
- Pacienții simptomatici pot avea nevoie inițial de insulină sau de terapie orală combinată.
- Pentru pacienții cu HbA1C ≤7,5% (0,075, 58 mmol/mol Hb) se recomandă, de obicei, un antihiperglicemiant, care, cel mai probabil, nu va determina hipoglicemie. Cei care au HbA1C între 7,5% și 8,5% (0,085, 69 mmol/mol Hb), ar putea fi tratați inițial cu un singur agent oral sau cu terapie orală combinată. Pacienții cu valori inițiale ale HbA1C mai mari, necesită terapie orală dublă sau insulină.
- Pentru pacienții obezi, fără contraindicații, se inițiază, de obicei, tratamentul cu metformină, titrată până la 2 000 mg/zi. Metformina este eficientă și pentru pacienții care nu suferă de obezitate, dar deoarece aceștia au adesea insulinopenie, necesită medicamente care cresc secreția

de insulină. Durabilitatea răspunsului la metformină este suboptimală, pacienții necesitând adesea, în timp, terapie suplimentară.

- Dacă ținta individuală a HbA1C nu se atinge prin monoterapie, următorul pas este adăugarea altui medicament pe lângă metformină:
  - ✓ Adesea se adaugă un secretagog al insulinei (de ex., sulfoniluree). Aceștia sunt ieftini, dar pot cauza creștere în greutate și hipoglicemie. De asemenea, nu produc un răspuns glicemic de durată.
  - ✓ Cele mai bune alegeri sunt inhibitorii dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4), agoniștii receptorilor GLP-1 și inhibitorii SGLT-2, dar aceștia au anumite limitări terapeutice și de siguranță.
  - ✓ Tiazolidindionele (TZD) produc un răspuns glicemic mai durabil și, de obicei, nu cauzează hipoglicemie, însă creșterea în greutate, retenția de fluide, riscul apariției insuficienței cardiace și alte probleme de siguranță pe termen lung, le limitează utilizarea.
  - ✓ Insulina poate fi de asemenea utilizată în asociere cu metformina.
- Dacă ținta individuală a HbA1C nu este atinsă după 3 luni de dublă terapie, se poate adăuga un al treilea medicament. Sunt disponibile multiple variante, dar combinația perfectă depinde de factorii specifici pacientului și afecțiunii.
- Dacă ținta HbA1C nu este atinsă după 3 luni de triplă terapie, următoarele opțiuni depind de terapia de moment a pacientului:
  - ✓ Dacă utilizează terapie orală, se va trece la terapie injectabilă;
  - ✓ Dacă utilizează un agonist al receptorilor GLP-1, se va adăuga insulina bazală;
  - ✓ În cazul insulinei bazale titrată optim, se poate asocia un agonist al receptorilor GLP-1 sau o insulină prandială; pentru pacienții refractari, se ia în considerare adăugarea unei TZD sau a unui inhibitor SGLT-2.
- Aproape toți pacienții ajung în cele din urmă să aibă insulinopenie și necesită insulinoterapie. Pentru pacienții cu rezistență semnificativă la insulină sunt necesare doze mai mari de insulină comparativ cu cele utilizate pentru DZ tip 1.
  - ✓ Trecerea la insulină presupune, în mod frecvent, administrarea la culcare a unei doze de insulină bazală intermediară sau cu durată lungă de acțiune, în timp ce terapia orală sau agoniștii receptorilor GLP-1 se administrează pentru controlul glicemiei pe timp de zi. Această strategie prezintă aceeași eficacitate, creștere mai redusă în greutate și risc mai scăzut de hipoglicemie, comparativ cu administrarea prandială a insulinei sau a amestecurilor extemporanee de insuline, administrate de două ori pe zi. Pacienții care își administrează insulina bazală ar trebui să fie monitorizați cu privire la semnele/simptomele hipoglicemiei (de ex., transpirația nocturnă, lipsa somnului, coșmaruri, palpitații, tremurături), precum și a AG.
  - ✓ Dacă nu poate fi asigurat un control adecvat al glicemiei cu insulină bazală administrată la culcare, este mai simplu să se administreze o doză de insulină bolus înaintea celei mai importante mese a zilei („bazal plus"), comparativ cu implementarea MDI. Atunci când se adaugă insulina prandială la masa de seară, este necesară reducerea dozei de insulină bazală administrată la culcare. O alternativă la inițierea insulinei prandiale este adăugarea unui agonist al receptorilor GLP-1.
  - ✓ Dacă se utilizează un amestec bifazic de insuline (de ex., 70/30 NPH/insulină regular), acesta ar trebui administrat de două ori pe zi, înaintea primei și celei de-a treia mese. Dacă totuși nu se obține un control glicemic adecvat, se poate administra o a treia doză de amestec bifazic de insuline la prânz.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ: INFORMAȚII DESPRE CLASELE DE MEDICAMENTE

Insulina (Tabelele 19–2 și 19–3)

- Toate tipurile de insulină disponibile sunt obținute folosind tehnologia ADN-ului recombinant și sunt înalt purificate. Concentrația cea mai frecvent utilizată este de 100 unități/ml (U-100); insulinele mai concentrate (U-200, U-300, U-500) sunt rezervate pacienților care necesită doze mai mari.
- **Insulina regular**, administrată subcutanat (sc.) formează hexameri care se transformă în dimeri și ulterior în monomeri, care se pot absorbi sistemic. Prin urmare, ea are un debut de acțiune relativ lent atunci când se administrează sc., necesitând injectarea cu 30 de minute înainte de masă. Insulina regular poate fi de asemenea administrată intravenos (iv.).

TABEL 19–2 Formulări disponibile cu insulină sau analogi de insulină

Denumire	Analog[a]	Opțiuni de administrare
Insuline cu acțiune rapidă		
Humalog (insulină lispro)	Da	Pen preumplut 3 ml, flacoane 3 ml și 10 ml sau cartuș 3 ml pentru pen reîncărcabil
NovoLog (insulină aspart)	Da	Pen preumplut 3 ml, flacon 10 ml sau cartuș 3 ml pentru pen reîncărcabil
Apidra (insulină glulisine)	Da	Pen preumplut 3 ml, flacon 10 ml
Insuline cu durată scurtă de acțiune		
Humulin R (regular) U-100	Nu	Flacoane 10 ml și 3 ml
Novolin R (regular)	Nu	Flacoane 10 ml
Insuline cu durată intermediară de acțiune		
NPH		
Humulin N	Nu	Flacoane 3 ml și 10 ml, pen preumplut 3 ml
Novolin N	Nu	Flacon 10 ml
Insuline cu durată lungă de acțiune		
Lantus (insulină glargin)	Da	Flacon 10 ml, pen preumplut 3 ml
Levemir (insulină detemir)	Da	Flacon 10 ml, pen preumplut 3 ml
Tresiba (insulină degludec)	Da	Pen preumplut 3 ml
Insuline premixate		
Analogi de insulină premixați		
Humalog Mix 75/25 (75% protamină neutră lispro, 25% lispro)	Da	Flacon 10 ml, pen preumplut 3 ml
Novolog Mix 70/30 (70% suspensie cu protamină aspart, 30% aspart)	Da	Flacon 10 ml, pen preumplut 3 ml
Humalog Mix 50/50 (50% protamină neutră lispro/50% lispro)	Da	Flacon 10 ml, pen preumplut 3 ml
Combinații NPH-regular		
Humulin 70/30	Nu	Flacoane 3 ml și 10 ml, pen preumplut 3 ml
Novolin 70/30	Nu	Flacon 10 ml
Insuline concentrate		
Insulină regular (U-500)	Nu	Flacon 20 ml, pen preumplut 3 ml
Humalog (U-200 insulină lispro)	Da	Pen preumplut 3 ml
Toujeo (U-300 insulină glargine)	Da	Pen preumplut 1,5 ml
Tresiba (U-200 insulină degludec)	Da	Pen preumplut 3 ml
Insulină inhalatorie		
Afrezza (insulină technosphere)	Nu	Cartușe 4 unități și 8 unități

[a]Toate produsele injectabile pentru diabet disponibile în SUA sunt obținute prin tehnologia ADN-ului recombinant. Un analog de insulină este o moleculă de insulină umană modificată, care conferă anumite avantaje farmacocinetice.

TABEL 19-3 Farmacocinetica insulinelor cu administrare subcutanată

Tipul de insulină	Debut (ore)	Efect maxim (ore)	Durată (ore)	Durată maximă (ore)	Aspect
Cu acțiune rapidă					
Aspart	15–30 minute	1–2	3–5	5–6	Limpede
Lispro	15–30 minute	1–2	3–4	4–6	Limpede
Glulizin	15–30 minute	1–2	3–4	5–6	Limpede
Technosphere[a]	5–10 minute	0,75–1	~3	~3	Pulbere
Cu durată scurtă de acțiune					
Regular	0,5–1,0	2–3	4–6	6–8	Limpede
Cu durată intermediară de acțiune					
NPH	2–4	4–8	8–12	14–18	Opalescent
Cu durată lungă de acțiune					
Detemir	~2 ore	—[b]	14–24	20–24	Limpede
Glargin (U-100)	~2–3 ore	—[b]	22–24	24	Limpede
Degludec	~2 ore	—[b]	30–36	36	Limpede
Glargin (U-300)	~2 ore	—[b]	24–30	30	Limpede

[a]Insulina technosphere este inhalatorie.
[b]Se consideră că au un profil concentrație plasmatică-timp plat, deși insulina glargin poate prezenta o concentrație maximă la 8–12 ore, iar detemir la ~8 ore, ceea ce ar putea impune necesitatea modificării terapiei la un număr mic de pacienți cu DZ tip 1. Insulinele deglutec și glargin U-300 par să aibă un profil concentrație plasmatică-timp mai aplatizat comparativ cu insulina glargin U-100.

- **Insulinele lispro, aspart** și **glulizin** sunt analogi de insulină care disociază mult mai rapid în monomeri, având astfel un debut mai rapid al acțiunii și al efectului maxim și o durată de acțiune mai scurtă decât a insulinei regular. Acest lucru permite o administrare sc. mai convenabilă, cu 10 minute înainte de masă (față de 30 de minute în cazul insulinei regular), asigură eficacitate superioară în scăderea glicemiei postprandiale în DZ tip 1 și minimizează riscul de hipoglicemie postprandială, comparativ cu insulina regular.
- **Neutral protamine Hagedorn (NPH)** este o insulină cu un timp de acțiune intermediar. Variabilitatea absorbției, inconsecvența preparării realizată de pacient și diferențele farmacocinetice inerente pot contribui la un răspuns variabil al glicemiei, la hipoglicemie nocturnă și hiperglicemie à jeun.
- Insulinele **glargin, degludec** și **detemir** sunt analogi de insulină cu durată lungă de acțiune, care produc hipoglicemie nocturnă mai puțin frecvent decât insulina NPH, atunci când sunt administrate la culcare. Insulina glargin și degludec se administrează o dată pe zi, însă insulina detemir la doze mici (mai puțin de 0,3 unități/kg) ar trebui să se administreze de două ori pe zi.
- **Insulina technosphere** (Afrezza) este o pulbere uscată de insulină regular, care se inhalează și se absoarbe la nivelul țesutului pulmonar. Absorbția este rapidă și atinge concentrații maxime în 12–15 minute. Pacienții fără insulină, la care se inițiază terapia cu insulina inhalatorie, ar trebui să înceapă cu un cartuș de 4 unități înainte de fiecare masă. Cele mai frecvente efecte adverse sunt tusea și infecțiile respiratorii. Sunt contraindicate pacienților cu astm și BPOC din cauza riscului de bronhospasm.
- Hipoglicemia și creșterea în greutate sunt cele mai frecvente efecte adverse ale insulinei. Tratamentul hipoglicemiei se face după cum urmează:
  - ✓ **Glucoză** (10–15 g) administrată oral pentru pacienții conștienți.
  - ✓ **Dextroză** iv. pentru pacienții inconștienți.
  - ✓ **Glucagon,** 1 g im., pentru pacienții inconștienți în cazul cărora iv. nu este disponibilă.
- Alergiile la insulina umană sunt mai puțin frecvente. Majoritatea reacțiilor la locul injectării dispar în timp; schimbarea tipului de insulină poate atenua reacțiile locale ușoare. Protocoalele

TABEL 19–4 *Medicamente cu administrare orală pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2*

Denumirea medicamentului (generic disponibil? D = da, N = nu)	Denumire comercială	Doză uzuală (mg)	Doză inițială recomandată (mg/zi)		Doză maximă (mg/zi)	Farmacocinetică/Interacțiuni medicamentoase
			Adulți	Vârstnici		
Sulfonilureice						
Acetohexamidă (D)	Dymelor		250	125–250	1500	Metabolizare hepatică; eficacitatea metabolitului este egală cu a compusului părinte; eliminare renală Sulfonilureicele de primă generație, care se leagă de proteine printr-o legătură ionică, au o probabilitate mai mare de a cauza o interacțiune medicament-medicament decât cele de generația a doua, care se leagă prin legături neionice. Este necesară monitorizare atentă la administrarea concomitentă a medicamentelor inductori sau inhibitori CYP450 2C9 cu o sulfoniluree.
Clorpropamidă (D)	Diabinese	250/zi	250	100	500	Metabolizare hepatică; de asemenea, este eliminată renal în formă neschimbată
Tolazamid (D)	Tolinase	250/zi	100–250	100	1000	Metabolizare hepatică; metabolitul are o activitate mai redusă decât compusul părinte; eliminare renală
Tolbutamid (D)	Orinase	500–1000 de 2 ori/zi	1000–2000	500–1000	3000	Metabolizare hepatică la metaboliți inactivi care se elimină renal
Glipizidă (D)	Glucotrol	5–10/zi	5	2,5–5	40	Metabolizare hepatică la metaboliți inactivi. Toți compușii sunt inhibitori puternici ai CYP2C9.
Glipizidă (D)	Glucotrol XL	5–10/zi	5	2,5–5	20	Formă farmaceutică cu eliberare prelungită; comprimatul nu se divizează
Glibenclamidă (Glyburide) (D)	DiaBeta Micronase	5–10/zi	5	1,25–2,5	20	Metabolizare hepatică; ½ se elimină renal și ½ se elimină prin fecale; doi metaboliți activi. Dozele trebuie scăzute în cazul insuficienței renale.
Glibenclamidă (Glyburide), micronizat (D)	Glynase	6/zi	3	1,5–3	12	Absorbția este mai bună din produsele micronizate.
Glimepiridă (D)	Amaryl	4/zi	1–2	0,5–1	8	Metabolizare hepatică la metaboliți inactivi. În insuficiența renală se începe cu doze mici.

(continuare)

TABEL 19–4 Medicamente cu administrare orală pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2 *(continuare)*

Denumirea medicamentului (generic disponibil? D = da, N = nu)	Denumire comercială	Doză uzuală (mg)	Adulți inițială recomandată (mg/zi)		Doză maximă (mg/zi)	Farmacocinetică/Interacțiuni medicamentoase
			Adulți	Vârstnici		
Glinide						
Nateglinidă (D)	Starlix	120 în timpul meselor	120 în timpul meselor	120 în timpul meselor	120 mg de 3 ori pe zi	Este absorbit rapid și are un timp de înjumătățire scurt (1–1,5 ore) Nateglinid este predominant metabolizat de CYP2C9 (70%) și CYP3A4 (30%) la metaboliți mai puțin activi. Se elimină renal mai rapid datorită glucuronidării. Nu necesită modificări ale dozei în cazul insuficienței renale moderate sau severe.
Repaglinidă (D)	Prandin	2–4 în timpul meselor	0,5–1 în timpul meselor	0,5–1 în timpul meselor	16	Atenție la asocierea cu gemfibrozil și trimetoprim – agravarea și prelungirea hipoglicemiei sunt interacțiuni posibile și au fost documentate. Repaglinida se leagă în proporție ridicată de proteine și este metabolizat preponderent prin metabolizare oxidativă și glucuronidare. Metabolizare de către izoenzimele CYP3A4 și 2C8. Farmacocinetica repaglinidei nu este afectată în insuficiența renală moderat-severă, dar poate fi alterată în cazul insuficienței hepatice severe
Biguanide						
Metformin (D)	Glucophage	2 g/zi	500 de 2 ori/zi	Evaluarea funcției renale	2550	Metformin nu este metabolizat și nu se leagă de proteinele plasmatice. Se elimină renal prin secreție tubulară și filtrare glomerulară. Timpul de înjumătățire al metforminului este de 6 ore, dar poate crește la 17 ore ca urmare a distribuției în cel de-al doilea compartiment reprezentat de celulele roșii. Se acumulează în principal în țesutul splahnic, mai ales în intestinul gros. Cimetidina concurează pentru secreția renală tubulară. Poate crește concentrațiile de metformin.
Metformin ER (D)	Glucophage XR	La fel ca mai sus	500–1000 în timpul mesei de seară	Evaluarea funcției renale	2550	

Metformin soluție	*Riomet*	*La fel ca mai sus*	*500*	Evaluarea funcției renale	2000	
Tiazolidindione						
Pioglitazonă (D)	Actos	15–30/zi	15	15	45	Pioglitazona este metabolizată în principal de CYP2C8, într-o măsură mai mică de CYP3A4 (17%) și prin hidroxilare/oxidare. Se elimină preponderent prin fecale, 15%–30% din doză fiind regăsită în urină ca metaboliți. Sunt prezenți doi metaboliți activi (M-III și M-IV), care au un timp de înjumătățire mai mare decât compusul părinte. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul bolii renale moderat-severe, însă este necesară monitorizarea edemelor. Se recomandă ca doza de pioglitazonă să fie limitată la 15 mg pe zi în asociere cu gemfibrozil.
Rosiglitazonă (N)	Avandia	2–4/zi	2–4	2	8 mg/zi sau 4 mg de două ori/zi	Rosiglitazona este metabolizată de CYP2C8 și într-o măsură mai mică de CYP2C9, precum și prin N-demetilare și hidroxilare. Două treimi se găsesc în urină și o treime în fecale. Se leagă de albumină într-un procent foarte mare (>99%). Nu este necesară ajustarea dozei în cazul bolii renale moderate până la severe, totuși este necesară monitorizarea edemelor.
Inhibitori de α-glucozidază						
Acarboză (D)	Precose	50 în timpul meselor	25 de 1–3 ori/zi	25 de 1–3 ori/zi	25–100 de 3 ori/zi	Acarboza – Metaboliți absorbiți și eliminați în bilă. Creșterea treptată reprezintă cheia pentru tolerabilitate.
Miglitol (D)	Glyset	50 în timpul meselor	25 de 1–3 ori/zi	25 de 1–3 ori/zi	25–100 de 3 ori/zi	Miglitol – eliminare renală după absorbție

(*continuare*)

TABEL 19–4 Medicamente cu administrare orală pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2 *(continuare)*

Denumirea medicamentului (generic disponibil? D = da, N = nu)	Denumire comercială	Doză uzuală (mg)	Doză inițială recomandată (mg/zi)		Doză maximă (mg/zi)	Farmacocinetică/Interacțiuni medicamentoase
			Adulți	Vârstnici		
Inhibitori ai co-transportorului-2 de sodiu-glucoză						
Canagliflozin (N)	Invokana	300/zi	100–300	100	300	Ajustarea dozei în funcție de RFG – vezi textul Glucuronidată la doi metaboliți inactivi Expunerea sistemică la canagliflozin este crescută la pacienții cu insuficiență renală; cu toate acestea, eficacitatea este redusă la pacienții cu insuficiență renală ca urmare a scăderii cantității de glucoză filtrată Canagliflozin – inhibitor slab al glicoproteinei-P – poate fi necesară monitorizarea concentrației de digoxină. Rifampicină – inductor UGT – reduce semnificativ concentrațiile de canagliflozin. A se utiliza un medicament alternativ
Dapagliflozin (N)	Farxiga	5/zi	2,5–5	2,5	5	Ajustarea dozei în funcție de RFG – vezi textul Dapagliflozin se leagă în procent crescut de proteine (>90%) și doar 2% este eliminat renal. Preponderent este glucuronidat de UGT la hivel hepatic la doi metaboliți, unul inactiv (majoritar) și unul activ (<1%). Metabolitul activ nu este produs la doze de dapagliflozin mai mici de 50 mg
Empagliflozin (N)	Jardiance	25/zi	10–25	10	25	Ajustarea dozei în funcție de RFG – vezi textul Empagliflozin este în mare parte glucuronidat Rifampicină – inductor UGT, reduce semnificativ concentrațiile de empagliflozin – a se utiliza un medicament alternativ
Inhibitori ai dipeptidil peptidazei-4						
Sitagliptin (N)	Januvia	100/zi	100	25–100 pe baza evaluării funcției renale	100	50 mg pe zi dacă estimarea clearance-ului creatininei este între 30 și 50 ml/min (>0,5 până la <0,83 ml/s); 25 mg dacă clearance-ul creatininei <30 ml/min (<0,5 ml/s) Sitagliptin este metabolizat aproximativ 20% de CYP450 3A4 și mai puțin de CYP450 2C8. Nu este nici inhibitor, nici inductor enzimatic, dar este substrat pentru glicoproteina-P cu efecte neglijabile asupra digoxinei și ciclosporinei A

Saxagliptin (N)	*Onglyza*	*5/zi*	*5*	*2,5–5 pe baza evaluării funcției renale*	*5*	2,5 mg zilnic dacă clearance-ul creatininei <50 ml/min (<0,83 ml/s) sau dacă se administrează inhibitori puternici ai CYP3A4/5 1 metabolit activ, 5 hidroxi saxagliptin – ½ din eficacitatea saxagliptinului Metabolizarea de către CYP3A4 și inhibitorii/inductorii puternici vor afecta concentrația plasmatică. Saxagliptin este substrat pentru glicoproteina-P, dar nu este nici inhibitor, nici inductor enzimatic. Rifampicina, un inductor, îi poate scădea fracțiunea activă cu 50%.
Linagliptin (N)	Tradjenta	5/zi	5	5	5	Nu se elimină semnificativ pe cale renală; se regăsește în fecale. Nu se administrează concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4/glicoproteinei-P Eliminat nemetabolizat, majoritar la nivel biliar. Eliminarea renală mai mică de 5%. Linagliptin este un inhibitor slab spre moderat al CYP3A4 și un substrat pentru glicoproteina-P.
Alogliptin (N)	Nesina	25 mg/zi	25	25	25	12,5 mg ClCr <60 ml/min (<1 ml/s), 6,25 mg <30 ml–15 ml/min (<0,5–0,25 ml/s). ~ 75% eliminat în formă neschimbată în urină Nu prezintă interacțiuni medicamentoase semnificative.
Sechestranți ai acizilor biliari						
Colesevelam (N)	Welchol	3,75 g/zi	6 comprimate o dată/zi sau 3 comprimate de 2 ori/zi 1,875 g de 2 ori/zi sau 3,75 g o dată/zi	6 tablete zilnic sau 3 tablete de două ori/zi 1,875 g de două ori/zi sau 3,75 g zilnic	3,75 g/zi	Colesevelam leagă acizii biliari din intestin Interacțiuni medicamentoase la nivelul absorbției: levotiroxina, glibenclamida (glyburide) și contraceptive orale Pentru fenitoină, warfarină, digoxină și vitamine liposolubile (A, E, D, K) sunt disponibile raportări post-marketing privind alterarea absorbției. Orice medicament liposolubil poate fi afectat. Medicamentele pentru care există suspiciune de interacțiuni trebuie administrate cu cel puțin 4 ore înaintea administrării colesevelamului.

(*continuare*)

TABEL 19–4 Medicamente cu administrare orală pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2 *(continuare)*

Denumirea medicamentului (generic disponibil? D = da, N = nu)	Denumire comercială	Doză uzuală (mg)	Doză inițială recomandată (mg/zi)		Doză maximă (mg/zi)	Farmacocinetică/Interacțiuni medicamentoase
			Adulți	Vârstnici		
Agoniști dopaminergici						
Bromocriptina mesilat (N)	Cycloset	3,2–4/zi	1,6–4,8	1,6–4,8	4,8	Bromocriptina prezintă o formulare cu eliberare imediată Biodisponibilitatea poate fi crescută ~ 50% dacă este administrată în timpul mesei. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la aproximativ 1 oră dacă se administrează fără alimente și la 90–120 de minute cu alimente. Numai ~7% ajunge la circulația sistemică din cauza metabolizării gastrointestinale și a trecerii primului pasaj. Bromocriptina este metabolizată în cea mai mare parte de CYP3A4, iar majoritatea (~95%) este excretată în bilă. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 6 ore. Concentrația plasmatică este crescută la femei cu aproximativ 18%–30%, dar nu se recomandă ajustarea dozei. Interacțiuni medicament-medicament: bromocriptina este metabolizată majoritar de CYP3A4, iar inhibitorii sau inductorii enzimatici puternici îi pot modifica concentrația. Deoarece bromocriptina este legată în mare măsură de proteine, aceasta poate crește fracțiunea liberă a altor medicamente care se leagă în procent crescut de proteine. Interacțiuni medicament-afecțiuni: antipsihoticele și tulburările psihotice deoarece scad activitatea dopaminei; antipsihoticele atipice pot scădea eficacitatea bromocriptinei; derivați de ergot utilizați în tratamentul migrenei, deoarece bromocriptina poate potența grețurile și vărsăturile cauzate de migrenă și derivații de ergot. Medicamente simpatomimetice: cazuri de hipertensiune arterială și tahicardie la administrarea concomitentă.

de desensibilizare la insulină sunt accesate doar dacă reacțiile alergice persistă.

- Lipohipertrofia poate să apară dacă pacienții folosesc în mod repetat același loc de injectare. Insulina nu trebuie injectată în aceleași zone, deoarece absorbția este imprevizibilă. Lipoatrofia (ca urmare a distrugerii locale a adipocitelor la locurile de injectare) este mai puțin frecventă.

Biguanide (Tabelul 19-4)

- **Metforminul** crește sensibilitatea la insulină a țesutului hepatic și periferic (muscular), favorizând utilizarea glucozei de către acestea. Reduce valoarea HbA1C cu 1,5 până la 2% (16–22 mmol/mol Hb), nivelurile GBN cu 60 până la 80 mg/dl (3,3–4,4 mmol/l) și își menține capacitatea de a reduce nivelurile GBN când acestea sunt foarte mari (>300 mg/dl sau >16,7 mmol/l). Metforminul scade nivelul trigliceridelor plasmatice și al lipoproteinelor cu densitate mică (*low-density lipoprotein* – LDL) cu 8 până la 15% și determină creșterea moderată (2%) a lipoproteinelor cu densitate mare (*high-density lipoprotein* – HDL). Deoarece nu favorizează eliberarea de insulină la nivel pancreatic, nu există risc de hipoglicemie atunci când este utilizat ca monoterapie.
- Metforminul este adesea medicamentul de elecție pentru pacienții cu DZ tip 2, datorită eficacității, costului redus, efectelor pleiotrope pozitive și gestionării ușoare a reacțiilor adverse. Poate produce o scădere ponderală moderată (2–3 kg) în cazul pacienților supraponderali și obezi. Deoarece durabilitatea efectului este moderată, în decurs de 5 ani mulți dintre pacienți necesită terapie suplimentară. Dacă valoarea HbA1C este >8,5% (69 mmol/mol Hb) se recomandă o terapie combinată precoce, în special cu medicamente care prezintă un risc hipoglicemic scăzut. Metforminul poate fi adăugat la orice altă terapie antihiperglicemiantă și deseori terapia cu acesta se continuă când se inițiază insulina; acest lucru reduce necesarul de insulină și riscul de hipoglicemie.
- Reacțiile adverse gastrointestinale (disconfort abdominal, disconfort gastric, diaree) apar la aproximativ 30% dintre pacienți. Aceste efecte sunt de obicei ușoare și pot fi reduse prin creșterea lentă a dozei și prin administrarea metforminului în timpul sau imediat după mese. Utilizarea formei farmaceutice cu eliberare prelungită poate reduce reacțiile adverse gastrointestinale. Acidoza lactică apare rar; riscul este crescut în stările care cresc producția de acid lactic sau scad eliminarea acestuia (de ex., insuficiență renală, insuficiență cardiacă, șoc, septicemie, boli pulmonare sau hepatice severe).
  - ✓ **Metformin cu eliberare imediată**: Se inițiază o doză de 500 mg de 2 ori pe zi administrată oral, împreună cu alimentele, și apoi se crește doza cu 500 mg săptămânal dacă se tolerează, până la atingerea obiectivelor glicemice sau până la 2 500 mg/zi. Dozele de peste 2 000 mg/zi pot fi mai bine tolerate dacă se administrează de 3 ori pe zi, în timpul meselor. Metformin de 850 mg poate fi administrat o dată pe zi și apoi crescută doza la fiecare 2 săptămâni, până la maximum 850 mg de 3 ori pe zi (2 550 mg/zi).
  - ✓ **Metformin cu eliberare prelungită**: Se inițiază o doză de 500 mg administrată oral, în timpul mesei de seară și se cresc dozele cu 500 mg săptămânal, dacă se tolerează, ajungându-se la o doză maximă de 2 000 mg/zi, administrată seara. Administrarea de 2 sau de 3 ori pe zi poate reduce reacțiile adverse gastrointestinale și poate îmbunătăți controlul glicemic. Comprimatele de 750 mg pot fi titrate săptămânal până la o doză maximă de 2 250 mg/zi.
- Posologia în insuficiența renală trebuie să se bazeze în principal pe rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe), mai degrabă decât pe creatinina serică: se calculează RFGe înainte de începerea tratamentului și cel puțin o dată pe an după aceea. Nu se recomandă începerea tratamentului la pacienții cu RFGe între 30 și 45 ml/min/1,73 m^2. Dacă la un pacient care își administrează metformin RFGe scade sub 45 ml min/1,73 m^2, pentru continuarea terapiei se evaluează beneficiile și riscurile. Metforminul este contraindicat pacienților cu RFGe <30 ml/min/1,73 m^2.

Agoniști ai receptorilor glucagon-like peptid 1 (GLP-1)

- Agoniștii receptorului GLP-1 stimulează secreția de insulină și suprimă secreția inadecvată de glucagon postprandial, ducând la scăderea producției hepatice de glucoză, la creșterea sațietății, la încetinirea golirii conținutului gastric și la scăderea în greutate. În comparație cu administrarea exenatidei de 2 ori pe zi, forma farmaceutică cu eliberare prelungită administrată

o dată pe săptămână, reduce mai mult HbA1C (1,6% față de 0,9%) și glicemia bazală (35 mg/dl față de 12 mg/dl). Liraglutida și dulaglutida reduc HbA1C cu aproximativ 0,4% mai mult decât exenatida administrată de 2 ori pe zi. Albiglutida poate fi mai puțin eficientă decât liraglutida.

- Ghidurile clinice recomandă agoniștii receptorilor GLP-1 ca terapie de a doua linie. Se poate utiliza un agonist GLP-1 în loc de insulină bazală dacă HbA1C este mai mică de 9% (75 mmol/mol Hb), pacientul este supraponderal/obez și nu prezintă hiperglicemie simptomatică. Cele mai frecvente efecte adverse sunt greața, vărsăturile și diareea.
  - ✓ **Exenatidă** (Byetta): Inițial se administrează o doză de 5 µg sc. de 2 ori pe zi, care se crește treptat până la 10 µg de 2 ori pe zi în decursul unei luni, dacă este necesar și dacă este tolerată. Injectarea sc. ar trebui efectuată cu până la 60 de minute înainte de mesele de dimineața și seara.
  - ✓ **Exenatidă cu eliberare prelungită** (Bydureon): 2 mg sc. o dată pe săptămână în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.
  - ✓ **Liraglutid** (Victoza): Se începe cu 0,6 mg sc. o dată pe zi (independent de momentul meselor) timp de o săptămână, apoi se poate crește până la 1,2 mg pe zi pentru cel puțin o săptămână. Dacă este necesar, se poate crește până la doza maximă de 1,8 mg pe zi, după cel puțin o săptămână.
  - ✓ **Albiglutid** (Tanzeum): Inițial se administrează o doză de 30 mg sc. o dată pe săptămână, fără a ține cont de orarul meselor. Doza poate fi crescută la 50 mg administrată o dată pe săptămână dacă este necesar un control glicemic suplimentar.
  - ✓ **Dulaglutid** (Trulicitate): Inițial se administrează o doză de 0,75 mg sc. o dată pe săptămână în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Doza poate fi crescută până la 1,5 mg sc. administrată o dată pe săptămână dacă este necesar un control glicemic suplimentar.

Sulfonilureice (sulfamide antidiabetice)

- Sulfonilureicele stimulează secreția de insulină prin legarea de receptorul sulfonilureic SUR1 de la nivelul celulele β-pancreatice. Atunci când sunt administrate în doze echivalente, toate sulfonilureicele au eficacitate similară în scăderea glicemiei. În medie, valoarea HbA1C scade cu 1,5 până la 2%, iar GBN se reduce cu 60 până la 70 mg/dl (3,3–3,9 mmol/l). Tahifilaxia apare pentru efectul de favorizare a secreției de insulină, ceea ce duce la un răspuns terapeutic slab la administrarea pe termen lung pentru majoritatea pacienților.
- Sulfonilureicele sunt ieftine și au un istoric vast de siguranță și eficacitate, dar sunt considerate în general o opțiune de linia a doua. Diabetologii adesea le evită în favoarea inhibitorilor DPP-4 sau a inhibitorilor SGLT-2.
- Cel mai frecvent efect secundar este hipoglicemia. Cu cât GBN este mai scăzută la inițiere, cu atât este mai mare probabilitatea de hipoglicemie. Pacienții care sar peste mese, depun un efort fizic intens sau scad considerabil în greutate, sunt mai predispuși la hipoglicemie. Creșterea în greutate apare frecvent (de obicei 1–2 kg). Pacienții alergici la sulfonamide, rareori au reacții de reactivitate încrucișată cu sulfonilureicele.
- Dozele inițiale uzuale și maxime (**Tabelul 19–4**) ar trebui reduse la pacienții cu risc crescut de hipoglicemie. Dozele pot fi titrate din 2 în 2 săptămâni (interval mai lung în cazul clorpropamidei) pentru a atinge obiectivele glicemice.

Inhibitori ai dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4)

- Inhibitorii DPP-4 prelungesc timpul de înjumătățire al GLP-1 și GIP produși endogen, reducând semnificativ secreția inadecvată de glucagon postprandial și îmbunătățind răspunsul celulelor β la hiperglicemie.
- Inhibitorii DPP-4 sunt considerați terapie de a doua linie (sau mai mult). Monoterapia are ca rezultat scăderea nivelului glicemiei fără creșterea frecvenței hipoglicemiei. Aceștia nu modifică evacuarea gastrică, nu provoacă greață, nu influențează sațietatea și nu produc creștere/scădere în greutate. În plus, sunt administrați pe cale orală o dată pe zi, sunt bine tolerați și nu necesită creșterea dozei. Dozele maxime produc o reducere medie a HbA1C de la 0,7% până la 1%. Prin urmare, capacitatea lor de a scădea glicemia este modestă și terapia are costuri ridicate.
- Cele mai frecvente reacții adverse includ cefaleea, nazofaringita și infecții ale căilor respiratorii superioare. Urticaria și/sau edemul facial se întâlnesc la 1% dintre pacienți, întreruperea tratamentului fiind justificată în acest caz. Au fost raportate cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson. Saxagliptina determină o reducere a numărului absolut de limfocite în funcție de doză; întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare dacă survine o infecție prelungită.

Etichetarea saxagliptinei și a alogliptinei include informații despre riscul crescut de spitalizare pentru insuficiență cardiacă.

✓ **Sitagliptina** (Januvia): Doza uzuală este de 100 mg, oral, o dată pe zi. Se vor administra 50 mg pe zi dacă clearance-ul creatininei (ClCr) este de 30 până la 50 ml/min și de 25 mg pe zi dacă ClCr este mai mic de 30 ml/min.

✓ **Saxagliptina** (Onglyza): Doza uzuală este de 5 mg, oral, zilnic. Se va reduce la 2,5 mg pe zi dacă ClCr este mai mic de 50 ml/min sau dacă sunt utilizați concomitent inhibitori puternici ai CYP3A4/5.

✓ **Linagliptina** (Tradjenta): Doza uzuală este de 5 mg, oral, zilnic; ajustarea dozei nu este necesară în cazul insuficienței renale.

✓ **Alogliptina** (Nesina): Doza uzuală este de 25 mg o dată pe zi. Se va reduce la 12,5 mg pe zi dacă ClCr este mai mic de 60 ml/min și la 6,25 mg dacă ClCr este mai mic de 30 ml min.

Inhibitori ai co-transportorului 2 sodiu-glucoză (SGLT-2)

- Inhibarea SGLT-2 reduce pragul tubular renal pentru reabsorbția glucozei, iar glicozuria apare la glicemii mai mici. Inhibitorii SGLT-2 reduc HbA1C cu 0,5% la 1% și pot fi utilizați ca monoterapie sau ca terapie asociată. De asemenea, ei pot contribui la scăderea în greutate cu 1 până la 5 kg și reduc moderat TA. Hipoglicemia poate să apară doar dacă sunt utilizați în combinație cu sulfonilureice, meglitinide sau insulină.
- În ghidurile clinice, inhibitorii SGLT-2 sunt considerați terapie de a doua sau a treia linie. Adulții în vârstă și pacienții cu boală renală cronică stadiul 4 sau 5 nu sunt candidații optimi pentru acest tratament. Administrarea concomitentă cu diuretice poate determina hipotensiune ortostatică și dezechilibre electrolitice; în unele cazuri, terapia concomitentă cu diuretice de ansă ar trebui întreruptă. Insuficiența renală scade eficacitatea inhibitorilor SGLT-2.
- Cele mai frecvente efecte adverse sunt infecțiile tractului genito-urinar, în special infecțiile fungice, care apar mai frecvent la femei și la bărbații necircumscriși.

✓ **Canagliflozin** (Invokana): Doza inițială este de 100 mg, oral, o dată pe zi, administrată înainte de prima masă a zilei. Doza poate fi crescută la 300 mg, administrată o dată pe zi, în cazul pacienților cu RFGe de 60 ml/min/1,73 m^2 sau mai mare, care necesită un control glicemic suplimentar. Se limitează doza la 100 mg pe zi, pentru pacienții care au RFGe între 45 și 60 ml/min/1,73 m^2, iar dacă RFGe este mai mică de 45 ml min/1,73 m^2, se întrerupe tratamentul.

✓ **Dapagliflozin** (Farxiga): Terapia se inițiază cu doză de 5 mg, oral, o dată pe zi, dimineața, cu sau fără alimente. Doza poate fi crescută la 10 mg o dată pe zi pentru pacienții care necesită un control glicemic suplimentar. Tratamentul nu trebuie inițiat sau continuat dacă RFGe este mai mică de 60 ml/min/1,73 m^2.

✓ **Empagliflozin** (Jardiance): Terapia se inițiază cu 10 mg, oral, o dată pe zi, dimineața, cu sau fără alimente. Doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi. Terapia nu trebuie inițiată sau continuată dacă RFGe este mai mică de 45 ml/min/1,73 m^2.

Tiazolidindione (Glitazone)

- TZD se leagă de receptorul activator al proliferării peroxizomilor de tip γ (*peroxisome proliferator activator receptor-γ* – PPAR-γ) localizat în principal pe adipocite și celule vasculare, crescând indirect sensibilitatea la insulină a țesutului muscular, hepatic și adipos. Medicamentele sunt denumite „insulinosensibilizatoare", iar acțiunea acestora este dependentă de prezența insulinei în cantități semnificative. La doze maxime, pioglitazona și rosiglitazona reduc HbA1C cu 1 până la 1,5% și GBN cu 60 până la 70 mg/dl (3,3–3,9 mmol/l). Efectele maxime pot să nu fie observate până la 3 sau 4 luni de tratament.
- Pioglitazona reduce nivelul trigliceridelor plasmatice cu 10 până la 20%, în timp ce rosiglitazona tinde să nu aibă efect asupra acestora. Pioglitazona nu determină creșteri semnificative ale LDL-colesterolului, în timp ce rosiglitazona poate determina creșteri ale LDL-colesterolului cu 5 până la 15%. Ambele medicamente cresc HDL-colesterolul, dar amploarea acestui efect poate fi mai mare în cazul pacienților tratați cu pioglitazonă.
- Poate să apară retenția de lichide, probabil din cauza vasodilatației periferice și a sensibilizării crescute a rinichilor la insulină, ducând la o creștere a retenției de sodiu și apă. Acest efect poate determina apariția edemelor periferice (4%–5% dintre pacienții în monoterapie, 15% sau mai mulți când este utilizată în combinație cu insulina), insuficiența cardiacă, hemodiluția hemoglobinei și a hematocritului, respectiv creșterea în greutate. Edemul este dependent de doză și,

dacă nu este sever, poate fi contracarat prin reducerea dozei și prin utilizarea spironolactonei, a triamterenului sau a amiloridului. TZD sunt contraindicate pacienților cu insuficiență cardiacă clasa III sau IV conform clasificării *New York Heart Association* și trebuie administrate cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa I sau II.

- Creșterea în greutate cu aproximativ 4 kg este frecventă; atât retenția de lichide, cât și acumularea de grăsimi au un rol în acest sens. Rar, creșterea rapidă în greutate poate necesita întreruperea tratamentului. TZD au fost asociate cu o rată crescută a fracturilor de membre superioare și inferioare la femeile aflate în postmenopauză. Riscul crescut de cancer al vezicii urinare este controversat.
  - ✓ **Pioglitazonă** (Actos): Inițial se administrează 15 mg până la 30 mg oral, o dată pe zi. Doza poate fi crescută cu 15 mg până la maximum 45 mg, administrată în doză unică zilnică, dacă se menține un control glicemic inadecvat.
  - ✓ **Rosiglitazonă** (Avandia): Inițial se administrează 2 până la 4 mg oral, o dată pe zi; doza maximă este de 8 mg/zi. O doză de 4 mg de 2 ori pe zi poate reduce HbA1C cu 0,2 până la 0,3% mai mult decât administrarea zilnică a 8 mg.

Inhibitori de α-glucozidază

- Aceste medicamente întârzie scindarea zaharozei și a carbohidraților complecși la nivelul intestinului subțire, prelungind absorbția carbohidraților. Efectul net este reducerea glicemiei postprandiale (40–50 mg/dl, 2,2–2,8 mmol/l), GBN rămânând relativ neschimbată (o reducere de ~10%). Eficacitatea acestei clase este modestă, cu o scădere medie a HbA1C de 0,3 până la 1%. Pacienții ideali pentru administrarea acestor medicamente sunt cei care au HbA1C apropiată de valorile-țintă, cu nivelurile GBN aproape normale, dar cu glicemii postprandiale mari.
- Cele mai frecvente reacții adverse sunt flatulența, balonarea, disconfortul abdominal și diareea, care pot fi reduse la minimum prin creșterea lentă a dozei. Dacă apare hipoglicemia atunci când se administrează în asociere cu un agent hipoglicemiant (sulfonilureice sau insulină), este necesară administrarea de glucoză (dextroză) oral sau parenteral ori glucagon, deoarece medicamentul va inhiba scindarea și absorbția moleculelor mai complexe (de ex., zaharoza).
  - ✓ **Acarboză** (Precose) și **miglitol** (Glyset): Terapia se inițiază cu o doză foarte mică (25 mg administrată oral, zilnic, în timpul unei mese) și se crește treptat (timp de câteva luni) la maximum 50 mg de 3 ori pe zi pentru pacienții cu greutatea de până la 60 kg, sau 100 mg de 3 ori pe zi pentru pacienții cu greutate mai mare de 60 kg. Medicamentele trebuie administrate la începutul mesei, astfel încât acestea să fie prezente pentru a asigura inhibarea activității enzimatice.

Secretagogi ai insulinei cu durată scurtă de acțiune (meglitinide sau glinide)

- Glinidele stimulează secreția de insulină din celulele β-pancreatice prin legarea de un situs adiacent receptorului sulfonilureic. Acestea necesită prezența glucozei pentru a stimula secreția de insulină; pe măsură ce concentrația glucozei revine la normal, secreția stimulată de insulină scade. Ca monoterapie, acestea reduc excursiile glicemice postprandiale și reduc HbA1C cu 0,8 până la 1%.
- Acești agenți medicamentoși au fost în mare parte înlocuiți cu inhibitorii DPP-4 și inhibitorii SGLT-2, care au un risc mai scăzut de hipoglicemie, se administrează într-o singură doză zilnică și prezintă reduceri similare sau mai bune ale glicemiei. Glinidele pot fi de folos pacienților cu insuficiență renală și celor care nu au un program al meselor bine stabilit.
- Glinidele trebuie administrate înainte de fiecare masă (cu până la 30 de minute înainte). Dacă se omite o masă, medicamentul nu trebuie administrat.
  - ✓ **Repaglinidă** (Prandin): Se inițiază terapia cu 0,5 până la 2 mg oral, până la 4 mg la fiecare masă (maximum patru mese pe zi sau 16 mg pe zi).
  - ✓ **Nateglinidă** (Starlix): Se administrează inițial 120 mg oral, de 3 ori pe zi, înainte de fiecare masă. Doza inițială poate fi redusă la 60 mg la fiecare masă pentru pacienții care sunt aproape de atingerea țintei HbA1C.

Amilinomimetice

- Pramlintida este un analog sintetic de amilină care suprimă secreția postprandială crescută de glucagon, crește sațietatea și încetinește golirea conținutului gastric. Reducerea medie a

HbA1C este de 0,6% pentru pacienții cu DZ tip 2 și de 0,4 până la 0,5% pentru cei cu DZ tip 1.

- Ghidurile clinice recomandă utilizarea agoniștilor GLP-1 și a inhibitorilor DPP-4 în locul pramlintidei, pentru a reducere secreția inadecvată de glucagon.
- Cele mai frecvente efecte adverse sunt greața, vărsăturile și anorexia. Nu produce hipoglicemie atunci când se administrează ca monoterapie, însă fiind indicată doar pacienților care sunt sub tratament cu insulină, hipoglicemia poate să apară. La momentul inițierii tratamentului cu pramlintidă, dacă se utilizează o doză prandială de insulină, aceasta trebuie redusă cu 30 până la 50%, pentru a reduce riscul de hipoglicemii severe.

✓ **Pramlintidă** (Symlin): În cazul DZ tip 1, se inițiază terapia cu 15 µg sc. înainte de fiecare masă, crescând treptat cu câte 15 µg până la doza maximă de 60 µg înainte de fiecare masă, dacă doza este tolerată și justificată. Doza inițială pentru DZ tip 2 este de 60 µg sc. înainte de mesele principale; se poate crește până la 120 µg pe doză în funcție de nivelul glicemiei postprandiale, dacă doza este tolerată și dacă se justifică.

Sechestranți ai acizilor biliari

- Colesevelam leagă acizii biliari în lumenul intestinal, scăzând cantitatea de acizi biliari reabsorbiți. Mecanismul de scădere a glicemiei nu este cunoscut.
- Reducerea HbA1C față de valoarea inițială este de ~0,4%, atunci când colesevelamul se administrează în doză zilnică de 3,8 g împreună cu metformin, sulfonilureice sau insulină. GBN a fost redusă moderat cu 5 până la 10 mg/dl (0,3–0,6 mmol/l). De asemenea, colesevelamul poate reduce LDL-colesterolul cu 12 până la 16% la pacienții cu DZ tip 2. Valoarea trigliceridelor poate crește atunci când se utilizează în combinație cu sulfonilureice sau insulină, cu excepția metforminului. Colesevelamul nu influențează greutatea și prezintă un risc redus de hipoglicemie.
- Această terapie alternativă este recomandată pacienților cu DZ tip 2, care necesită o reducere minoră a HbA1C, precum și o reducere a LDL-colesterolului.
- Cele mai frecvente reacții adverse ale acestei terapii sunt constipația și dispepsia; colesevelamul ar trebui să fie administrat cu o cantitate mare de apă. Acesta are multiple interacțiuni medicamentoase la nivelul absorbției.

✓ **Colesevelam** (Welchol): Doza pentru tratamentul DZ tip 2 este de 6 comprimate de 625 mg/zi (total 3,75 g/zi); dacă se dorește, doza poate fi împărțită în trei comprimate administrate de 2 ori pe zi. Se pot administra 3,75 g de pulbere sub formă de suspensie orală o dată pe zi sau 1,875 g de două ori pe zi. Fiecare doză se administrează în timpul mesei, deoarece colesevelamul leagă acizii biliari secretați în timpul digestiei.

Agoniști ai dopaminei

- Mecanismele prin care bromocriptina îmbunătățește controlul glicemic sunt necunoscute, dar ar putea implica îmbunătățirea sensibilității hepatice la insulină și scăderea producției hepatice de glucoză. În studiile clinice tratamentul cu bromocriptină a redus HbA1C cu 0,3 până la 0,6%.
- Rolul bromocriptinei este neclar; poate reprezenta o alternativă terapeutică în combinație cu alți agenți.
- Reacțiile adverse frecvente includ greață, vărsături, constipație, oboseală, cefalee, amețeli și astenie. Somnolența apare la aproximativ 5% dintre pacienți. De asemenea, poate apărea și hipotensiunea ortostatică.

✓ **Bromocriptină mesilat** (Cycloset): Doza inițială este de 0,8 mg pe zi, administrată oral, dimineața în timpul mesei, în decurs de 2 ore de la momentul trezirii. Doza poate fi crescută săptămânal, pe baza răspunsului și a reacțiilor adverse, până la 4,8 mg pe zi. Dacă se depășesc cele 2 ore de la momentul trezirii, doza nu se mai administrează.

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

Retinopatia

- Retinopatia neproliferativă în fază incipientă poate fi reversibilă prin îmbunătățirea controlului glicemic și prin controlul optim al TA. Retinopatia în fază mai avansată nu va putea fi complet reversibilă consecutiv unui control glicemic adecvat, iar reducerea agresivă a glicemiei poate agrava retinopatia.
- Fotocoagularea laser a îmbunătățit semnificativ conservarea vederii în cazul pacienților cu diabet zaharat. Tratamentul cu inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular

(*vascular endothelial growth factor* – VEGF) administrat intravitrean, este foarte eficient pentru conservarea vederii. **Bevacizumab** (utilizat în afara indicației) și **ranibizumab** sunt anticorpi monoclonali anti-VEGF, iar **aflibercептul** acționează ca o capcană pentru VEGF.

Neuropatia

- Neuropatia periferică simetrică distală este cea mai frecventă complicație la pacienții cu DZ tip 2. Parestezиile, amorțelile sau durerea sunt simptomele predominante. Picioarele sunt afectate mult mai des decât mâinile. Îmbunătățirea controlului glicemic reprezintă tratamentul primar și poate atenua anumite simptome.
- Terapia farmacologică este simptomatică și empirică, incluzând administrarea unor doze mici de **antidepresive triciclice, gabapentină, pregabalină, carbamazepină, duloxetină, venlafaxină, capsaicină topică, tramadol** și **antiinflamatoare nesteroidiene**.
- Gastropareza poate fi severă și debilitantă. Îmbunătățirea controlului glicemic, întreruperea administrării medicamentelor care încetinește motilitatea gastrică și utilizarea **metoclopramidului** doar câteva săptămâni la un moment dat sau administrarea unei doze scăzute de **eritromicină,** pot fi utile.
- Diareea apare frecvent în timpul nopții și răspunde frecvent la administrarea pe parcursul a 10–14 zile a unor antibiotice precum **doxiciclină** sau **metronidazol**. **Octreotidul** poate fi utilizat în cazurile care nu răspund la altă terapie.
- Pacienții cu hipotensiune ortostatică pot necesita administrarea de mineralocorticoizi sau agoniști adrenergici.
- Disfuncția erectilă este frecventă, iar terapia inițială trebuie să includă un inhibitor al fosfodiesterazei-5, administrat oral (de ex., **sildenafil, vardenafil** sau **tadalafil**).

Nefropatia

- Glicemia și controlul TA sunt importante pentru prevenirea și încetinirea progresiei nefropatiei.
- Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocanții receptorilor angiotensinei (BRA) și-au demonstrat eficacitatea în prevenirea progresiei bolii renale la pacienții cu diabet zaharat. Diureticele sunt adesea necesare, ca urmare a prezenței supraîncărcării volemice și sunt recomandate ca terapie de a doua linie.

Boala arterială periferică și ulcerații ale piciorului (piciorul diabetic)

- Claudicația și ulcerațiile nevindecabile ale piciorului sunt frecvente în DZ tip 2. Renunțarea la fumat, corectarea dislipidemiei, controlul glicemic bun și terapia antiagregantă sunt strategii importante de tratament.
- **Cilostazol** (Pletal) poate reduce simptomele la anumiți pacienți. Revascularizarea dă rezultate la unii pacienți.
- Debridarea locală, utilizarea încălțămintei adecvate și îngrijirea piciorului sunt importante în terapia precoce a leziunilor piciorului. Tratamentele topice și alte măsuri pot fi benefice în cazul unor leziuni mai avansate.

Boala coronariană

- Intervenția asupra mai multor factori de risc (tratamentul dislipidemiei și al hipertensiunii, renunțarea la fumat și terapia antiagregantă) reduce evenimentele macrovasculare.
- **Acidul acetilsalicilic** (75 până la 162 mg zilnic) este recomandat tuturor pacienților diagnosticați cu BCV. **Clopidogrelul** poate fi administrat pacienților alergici la acid acetilsalicilic. Terapia cu antiagregante plachetare este recomandată ca prevenție primară, dacă riscul la 10 ani de BCV este de cel puțin 10%, sau pentru pacienții cu vârsta de cel puțin 40 de ani, care prezintă un factor de risc suplimentar.
- Tratamentul cu statine este recomandat indiferent de nivelul inițial al lipidelor, în cazul pacienților cu BCV evidentă sau fără BCV, care au vârsta peste 40 de ani sau au factori de risc pentru BCV, alții decât diabetul. Pacienții cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani diagnosticați cu BCV sau cu un risc estimat la 10 ani mai mare de 7,5%, ar trebui să primească tratament intensiv cu statine (**atorvastatină** 40–80 mg/zi, **rosuvastatină** 20–40 mg/zi). Toți ceilalți pacienți pot beneficia de tratament moderat cu statine (**atorvastatină** 10–20 mg, **rosuvastatină** 5–10 mg, **simvastatină** 20–40 mg, **pravastatină** 40–80 mg, **lovastatină** 40 mg, **fluvastatină XL** 80 mg).

Nivelul extrem de crescut al trigliceridelor poate necesita terapie suplimentară (de ex., fibrați, acizi grași omega-3, niacină).

Hipertensiunea

- Asociația Americană de Diabet *(American Diabetes Association)* recomandă pentru pacienții cu DZ o valoare-țintă a TA mai mică de 140/80 mmHg. O valoare a TA sistolice mai mică de 130 mmHg poate fi luată în considerare pentru pacienții mai tineri, pacienții cu risc crescut de accident vascular cerebral sau cu boală renală. Ca terapie inițială se recomandă **inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei** și **blocanți ai receptorilor angiotensinei**. Mulți dintre pacienți necesită mai multe medicamente (trei în medie), astfel că **diureticele** și **blocantele canalelor de calciu** sunt utilizate în dubla sau tripla terapie.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Pentru a evalua controlul glicemic pe termen lung în ultimele 3 luni, se determină HbA1C cel puțin de două ori pe an, pentru pacienții la care s-au atins obiectivele terapeutice și care au regim terapeutic stabil (a se vedea **Tabelul 19–1**).
- La fiecare vizită la medic, este necesar ca pacienții cu DZ tip 1 să fie întrebați despre frecvența și severitatea hipoglicemiei. Toate episoadele hipoglicemice care au necesitat asistență din partea altei persoane, asistență medicală sau spitalizare trebuie înregistrate pentru a se lua măsuri de prevenire a episoadelor viitoare.
- Se efectuează un screening pentru complicații, la momentul diagnosticării și ulterior, după cum urmează:
  - ✓ Efectuarea anuală a examenelor de fund de ochi la pacienții pentru DZ tip 2 și un examen inițial în primii 5 ani pentru pacienții cu DZ tip 1, apoi anual.
  - ✓ Evaluarea TA la fiecare vizită.
  - ✓ Examinarea picioarelor la fiecare vizită, incluzând palparea pulsului distal și inspecția vizuală pentru integritatea tegumentului, calusuri și deformări.
  - ✓ Screeningul anual pentru pierderea sensibilității piciorului folosind un monofilament de forță de 10 g.
  - ✓ Screenigul pentru nefropatie cu microalbumina urinară, la momentul diagnosticului în cazul pacienților cu DZ tip 2 și la 5 ani după diagnosticare, în cazul pacienților cu DZ tip 1. Cel puțin o dată pe an se evaluează albuminuria (raportul albumină-creatinină în urină) și RFGe pentru toți pacienții cu DZ tip 2, iar pentru cei cu DZ tip 1 la cel puțin 5 ani.
  - ✓ Verificarea anuală a profilului lipidic pentru pacienții care se află sub terapie cu medicamente hipolipemiante.
- Se recomandă administrarea anuală a vaccinului antigripal și se evaluează administrarea vaccinului pneumococic și a vaccinului hepatitic B precum și managementul altor factori de risc cardiovascular (de ex., fumatul și terapia antiagregantă).

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 74, „Diabetes Mellitus", autori Curtis L. Triplitt, Thomas Repas și Carlos Alvarez, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Tenth Edition*, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Afecțiunile glandei tiroide

CAPITOLUL 20

- *Disfuncțiile tiroidei* se referă la producerea sau secreția hormonilor tiroidieni, care conduc la modificări în stabilitatea metabolică.

FIZIOLOGIA HORMONILOR TIROIDIENI

- Hormonii tiroidieni: tiroxina (T_4) și triiodotironina (T_3) se formează din tiroglobulină, o glicoproteină sintetizată de celulele tiroidiene. Iodura anorganică intră în celulele foliculare tiroidiene, este oxidată de peroxidaza tiroidiană și apoi se leagă covalent (devine organică) de resturile de tirozină ale tiroglobulinei.
- Resturile de tirozină iodată, monoiodotirozina (MIT) și diiodotirozina (DIT), se combină pentru a forma iodotironine în reacția catalizată de peroxidaza tiroidiană. Astfel, două molecule de DIT se combină pentru a forma T_4, și o moleculă de MIT cu o moleculă de DIT se combină pentru a forma T_3.
- Proteoliza din cadrul celulelor tiroidiene eliberează hormoni tiroidieni în fluxul sanguin. T_4 și T_3 sunt transportați prin intermediul globulinei ce leagă tiroxina (*tyroid-binding globulin* – TBG), al prealbuminei (transtiretinei) și al albuminei. Doar hormonii tiroidieni liberi (nelegați) pot penetra în celule, pot provoca efecte biologice și pot regla secreția hormonului de stimulare tiroidiană (*thyroid-stimulating hormone* – TSH) din glanda pituitară (hipofiza).
- T_4 este secretat doar de tiroidă, însă în ceea ce privește T_3, mai puțin de 20% se produce la acest nivel; cea mai mare parte din T_3 se formează prin descompunerea T_4 catalizată de enzima tiroxin-5'-monodeiodaza, în țesuturile periferice. T_3 este de cinci ori mai activ decât T_4. Tiroxin-5'-monodeiodaza poate, de asemenea, să acționeze asupra T_4 cu formarea *reverse* T_3, stereoizomer fără activitate biologică semnificativă.
- Producerea hormonilor tiroidieni este reglată de TSH secretat de hipofiza anterioară, care la rândul lui este controlat prin feedback negativ de nivelul de hormoni tiroidieni liberi din circulație și de hormonul hipotalamic stimulator: hormonul eliberator de tirotropină (*thyrotropin-releasing hormone* – TRH). Producerea hormonilor tiroidieni este reglată de asemenea de deiodinarea extratiroidiană a T_3 și T_4, care poate fi influențată de nutriție, hormoni non-tiroidieni, medicamente sau boală.

TIREOTOXICOZA (HIPERTIROIDISMUL)

FIZIOPATOLOGIE

- Tireotoxicoza apare atunci când țesuturile sunt expuse la niveluri exagerate de T_4, T_3 sau ambele. Hipertiroidismul, care este una dintre cauzele tireotoxicozei, se referă la supraproducția de hormoni tiroidieni la nivelul glandei tiroide.
- Rareori apar tumori ale glandei hipofize, care secretă TSH, și are loc o eliberare de hormoni biologic activi, care nu mai răspund la feedback-ul normal de control. Aceste tumori pot secreta atât prolactină, cât și hormoni de creștere; de aceea, pacienții pot prezenta amenoree, galactoree sau semne de acromegalie.
- Rezistența la hormonii tiroidieni apare rar și poate fi cauzată de diverse anomalii moleculare, inclusiv de mutații ale genei β a hormonului tiroidian (TRβ). Rezistența hipofizară la hormonii tiroidieni (*pituitary resistance to thyroid hormone* – PRTH) se referă la rezistența selectivă a celulelor secretoare de tirotropină din hipofiză la acțiunea hormonilor tiroidieni.
- Boala Graves este cea mai întâlnită cauză de hipertiroidism și e cauzată de acțiunea anticorpilor împotriva stimulării tiroidiene (TSAb), care sunt direcționați asupra receptorului tirotropinei de pe suprafața celulelor tiroidiene. Aceste imunoglobuline se leagă de receptor și activează enzima adenilat ciclaza în același fel ca TSH-ul.
- Nodulul tiroidian autonom (adenomul toxic) este un adenom tiroidian a cărui funcționare este independentă de controlul hipofizar. Hipertiroidismul conduce de obicei la apariția de noduli voluminoși (cu diametrul peste 3 cm).

- În guşa multinodulară, foliculii cu funcţie autonomă coexistă cu foliculi normali sau chiar cu foliculi non-funcţionali. Tireotoxicoza apare atunci când foliculii autonomi produc o cantitate mai mare de hormoni tiroidieni decât este necesar.
- Tiroidita subacută dureroasă (tiroidita granulomatoasă sau tiroidita de Quervain) apare de obicei în urma unei infecţii virale, însă rareori s-a identificat un virus specific în parenchimul tiroidian.
- Tiroidita nedureroasă (silenţioasă, limfocitară sau post-partum) este o cauză comună a tireotoxicozei; etiologia ei nu e complet elucidată; în cele mai multe cazuri are o bază autoimună.
- Tireotoxicoza factitia este o formă de hipertiroidism produsă prin administrarea de hormoni tiroidieni exogeni. Poate să apară atunci când hormonii tiroidieni sunt indicaţi incorect, atunci când sunt folosite doze exagerate pentru indicaţii corecte, când are loc o ingestie accidentală sau când sunt folosiţi pe ascuns, fără avizul vreunui cadru medical.
- Amiodarona poate conduce la tireotoxicoză (2%–3% dintre pacienţi) sau la hipotiroidism. Aceasta interferă cu 5'-deiodaza tip I, conducând la o conversie diminuată a T_4 la T_3, şi eliberarea de iodură din medicament, care poate fi cauza unui exces de iod. Amiodarona cauzează, de asemenea, o tiroidită destructivă, cu pierderi de tiroglobulină şi hormoni tiroidieni.

TABLOU CLINIC

- Printre simptomele tireotoxicozei se numără nervozitatea, anxietatea, palpitaţii, instabilitate emoţională, oboseală frecventă, intoleranţă la căldură, scădere în greutate concomitent cu creşterea apetitului, creştere a frecvenţei de defecare, slăbiciune musculară proximală (observată la urcarea scărilor sau la ridicarea din poziţia de şezut), menstruaţie redusă sau neregulată la femei.
- Printre semnele fizice se numără senzaţia de căldură, pielea moale şi umedă, părul neobişnuit de subţire; desprinderea unghiei de patul unghial (onicoliză); retracţie palpebrală sau întârzierea coborârii pleoapelor; tahicardia în repaus, presiune arterială diferenţială mare şi suflu sistolic de ejecţie; ocazional, ginecomastia la bărbaţi; tremor fin, involuntar, al limbii ieşite în afară şi al extremităţilor; reflexe tendinoase exagerate. Tireomegalia este de obicei prezentă.
- Boala Graves se manifestă prin hipertiroidism, mărirea difuză a tiroidei, prezenţa exoftalmiei de cauză extratiroidiană, a mixedemului pretibial şi a acropaciei tiroidiene. În stadiu sever, la palpare se simte o vibraţie a glandei tiroide şi se poate auzi suflul sistolic.
- În tiroidita subacută, tiroida este dureroasă, durere care adeseori iradiază până la ureche. Simptomele sistemice includ febră, disconfort, mialgie, precum şi semne şi simptome de tireotoxicoză. Glanda tiroidă are o consistenţă tare şi este foarte sensibilă la palpare în timpul examenului fizic.
- Tiroidita nedureroasă are o evoluţie în trei faze, care mimează simptomele tiroiditei subacute dureroase. Cea mai mare parte a pacienţilor prezintă simptome uşoare de tireotoxicoză; sunt prezente retracţia palpebrală şi întârzierea coborârii pleoapelor, însă exoftalmia e absentă. Glanda tiroidă poate fi mărită difuz, fără durere la palpare.
- Criza tireotoxică este o urgenţă medicală, cu risc vital, fiind caracterizată prin tireotoxicoză decompensată, febră mare (adesea >39,4°C [103°F]), tahicardie, tahipnee, deshidratare, delir, comă, greaţă, vărsături şi diaree. Factorii precipitanţi includ infecţii, traumatisme, intervenţii chirurgicale, tratament cu iod radioactiv, precum şi întreruperea administrării unor medicamente antitiroidiene.

DIAGNOSTIC

- Absorbţia crescută de iod radioactiv (*radioactiv iodine uptake* – RAIU) în 24 de ore indică prezenţa hipertiroidismului: glanda tiroidă a respectivului pacient supraproduce T_4, T_3 sau ambele (RAIU normal 10%–30%). O absorbţie RAIU scăzută indică faptul că excesul de hormoni tiroidieni nu este o consecinţă a hiperfuncţiei glandei tiroide, ci mai degrabă e cauzat de o tiroidită sau de ingestie de hormoni.
- Hipotiroidismul indus de TSH este diagnosticat prin dovezi ale unui hipermetabolism periferic, mărire difuză a glandei tiroide, niveluri crescute de hormoni tiroidieni liberi şi concentraţii crescute de TSH seric imunoreactiv. Din cauza faptului că glanda hipofiză este extrem de sensibilă chiar şi la creşteri minime ale T_4 liber, un nivel „normal" sau crescut de TSH la un pacient cu tireotoxicoză indică producţie necorespunzătoare de TSH.
- Adenoamele hipofizare care secretă TSH sunt diagnosticate prin dovedirea unei lipse de răspuns a TSH la stimularea TRH, niveluri inadecvate de TSH, niveluri ridicate ale subunităţii α a TSH şi prin explorări imagistice.

TABEL 20–1 Testele funcționale în diferitele tipuri de disfuncții tiroidiene

	T_4 Total	T_4 Liber	T_3 Total	TSH
Normal	4,5–10,9 µg/dl	0,8–2,7 ng/dl	60–181 ng/dl	0,5–4,7 mUI /l
Hipertiroidism	↑↑	↑↑	↑↑↑	↓↓*
Hipotiroidism	↓↓	↓↓	↓	↑↑*
TBG crescută	↑	Normal	↑	Normal

*Boală tiroidiană primară

- În tireotoxicoza din boala Graves se înregistrează o creștere a ratei producției hormonale globale, cu o creștere disproporționată a T_3 comparativ cu T_4 (**Tabelul 20–1**). Saturația TBG este crescută din cauza nivelurilor serice crescute de T_4 și T_3 libere, ceea ce se reflectă și în absorbția crescută a T_3 pe rezine. Ca o consecință, concentrațiile de T_4 liber, T_3 liber, precum și indicii pentru T_4 și T_3 liberi sunt crescute la un nivel chiar mai mare decât cel al concentrațiilor totale de T_4 și T_3 măsurate seric. Nivelul de TSH nu e detectabil din cauza feedback-ului negativ către hipofiză dat de nivelurile crescute de hormoni tiroidieni. În cazul pacienților cu boala manifestă, măsurarea T_4 liber seric (sau a absorbției T_4 și T_3 pe rezine), a T_3 total și a TSH vor confirma diagnosticul de tireotoxicoză. Dacă nu este cazul unei femei însărcinate, o creștere a RAIU per 24 de ore indică faptul că glanda tiroidă folosește inadecvat iodul pentru a produce o cantitate mai mare de hormoni tiroidieni când pacientul este tireotoxic.
- În cazul unui adenom toxic, din cauza faptului că pot să existe creșteri izolate ale T_3 seric asociate prezenței unor noduli cu funcționare autonomă, nivelul de T_3 trebuie măsurat pentru a exclude T_3 tireotoxicoza, dacă nivelul de T_4 este normal. Dacă se suspectează o funcționare autonomă, dar TSH este normal, diagnosticul poate fi confirmat prin incapacitatea nodulului autonom de a reduce absorbția iodului în administrarea exogenă de T_3, suficient cât să suprime TSH.
- În gușa multinodulară, o scanare a tiroidei evidențiază zone neuniforme de țesut tiroidian care funcționează autonom.
- Un RAIU scăzut indică faptul că excesul de hormoni tiroidieni nu reprezintă o consecință a hiperfuncției glandei tiroide. Poate fi întâlnit în tiroidita subacută dureroasă, tiroidita nedureroasă, struma ovarii, cancerul folicular și în ingestia de hormoni tiroidieni exogeni în exces.
- În tiroidita subacută, markerii tiroidieni urmează de obicei un curs trifazic în această boală auto-limitativă. Inițial, nivelurile de T_4 seric sunt crescute ca urmare a eliberării hormonului tiroidian preformat. Indicele RAIU pe 24 de ore este în această perioadă mai mic de 2%, ca urmare a inflamației tiroidei și a supresiei TSH prin valorile crescute ale T_4. Pe măsură ce boala progresează, rezervele tiroidiene de hormoni încep să scadă, cu manifestarea unui hipotiroidism ușor cu nivel crescut al TSH. În timpul fazei de recuperare, depozitele de hormoni tiroidieni se refac și valorile crescute ale TSH seric revin treptat la normal.
- În timpul fazei tireotoxice a tiroiditei nedureroase, indicele RAIU pe 24 de ore este redus la mai puțin de 2%. Nivelurile de anticorpi antitiroglobulină și antiperoxidază tiroidiană sunt crescute la mai mult de 50% dintre pacienți.
- Tireotoxicoza factitia ar trebui să fie suspectată la orice pacient cu tireotoxicoză care nu prezintă dovezi ale producției crescute de hormoni, inflamație tiroidiană sau țesut tiroidian ectopic. RAIU este scăzut pentru că funcția glandei tiroide este suprimată de ingestia exogenă a hormonilor tiroidieni. Măsurarea tiroglobulinelor din plasmă indică prezența acestora în cantități foarte mici.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: eliminarea excesului de hormoni tiroidieni; reducerea simptomelor și a consecințelor pe termen lung la un nivel minim; asigurarea unei terapii individualizate în funcție de tipul și severitatea bolii, de vârsta și sexul pacientului, de existența condițiilor non-tiroidiene, precum și de răspunsul la terapia anterioară.

Terapie nefarmacologică

- Îndepărtarea chirurgicală a glandei tiroide ar trebui luată în considerare în cazul pacienților cu hipertrofie tiroidiană (>80 g), oftalmopatie severă sau în lipsa remisiunii sub tratament cu medicamente antitiroidiene.

- Dacă se ia în calcul tiroidectomia, **tiamazolul** este administrat de obicei până ce, din punct de vedere biochimic, a fost atinsă starea de eutiroidie (de obicei, 6–8 săptămâni), urmat de administrarea de **ioduri** (500 mg/zi) timp de 10–14 zile înaintea intervenției chirurgicale, pentru a scădea vascularizația tiroidei. **Levotiroxina** poate fi asociată pentru a menține eutiroidia în timp ce se continuă administrarea de tionamidă.
- **Propranololul** a fost administrat timp de câteva săptămâni preoperator și timp de 7 până la 10 zile după intervenția chirurgicală pentru a menține pulsul la mai puțin de 90 de bătăi per minut. Pretratamentul combinat cu propranolol și **iodură de potasiu**, timp de 10–14 zile, este, de asemenea, recomandat.

Terapie farmacologică

TIOUREE (TIONAMIDE)

- **Tiamazolul și propiltiouracilul (PTU)** blochează sinteza de hormoni tiroidieni prin inhibarea sistemului enzimatic peroxidazic tiroidian, prevenind oxidarea iodurii acumulate de tiroidă și încorporarea sa ulterioară în iodotirozină și, în final, în iodotironină („organificare"); și prin inhibarea cuplării MIT și DIT pentru a forma T_4 și T_3. PTU (dar nu și tiamazolul) inhibă, de asemenea, conversia periferică a T_4 în T_3.
- Dozele inițiale uzuale includ tiamazol 30 până la 60 mg zilnic, administrat în două sau trei doze, sau PTU 300 până la 600 mg zilnic (de obicei în trei sau patru doze). Există posibilitatea de a administra ambele medicamente în doză zilnică unică.
- Ameliorarea simptomelor și a analizelor de laborator ar trebui să aibă loc în decurs de 4 până la 8 săptămâni, moment în care poate fi inițiată o schemă de reducere a dozelor de întreținere. Ajustarea dozelor se realizează lunar, interval necesar pentru atingerea unei noi stări staționare a concentrației serice a T_4. Doza zilnică obișnuită de întreținere este de 5 până la 30 mg de tiamazol și de 50 până la 300 mg PTU. Terapia se continuă timp de 12 până la 24 de luni pentru a induce remisiunea pe termen lung.
- Pacienții vor fi monitorizați la fiecare 6–12 luni după remisiunea bolii. Dacă boala recidivează, este de preferat tratamentul alternativ cu RAI, deoarece un al doilea ciclu de antitiroidiene este mai puțin probabil să inducă remisiunea.
- Reacțiile adverse minore includ prurit cu erupții cutanate maculopapulare, artralgie, febră și leucopenie tranzitorie benignă (număr de leucocite $<4\,000/mm^3$ sau $4 \times 10^9/l$). În aceste situații se poate administra o altă tiouree, dar la aproximativ 50% dintre pacienți apare sensibilitatea încrucișată.
- Efectele adverse majore includ agranulocitoză (cu febră, stare de rău, gingivită, infecții orofaringiene și scăderea granulocitelor $<250/mm^3$ sau $0,25 \times 10^9/l$), anemie aplastică, sindrom lupus-like, polimiozită, intoleranță GI, hepatotoxicitate și hipoprotrombinemie. Dacă apare agranulocitoza, se dezvoltă de obicei în primele 3 luni de tratament; din cauza debutului brusc nu se recomandă monitorizarea de rutină a leucocitelor.
- Din cauza riscului crescut de hepatotoxicitate, administrarea de PTU nu este considerată terapie de elecție nici la adulți, nici la copii. Reprezintă excepții: (1) primul trimestru de sarcină (când riscul de embriopatie indusă de tiamazol poate depăși riscul de hepatotoxicitate indusă de PTU), (2) intoleranța la tiamazol și (3) criza tireotoxică.

IODURI

- **Iodura** blochează eliberarea hormonului tiroidian, inhibă biosinteza hormonilor tiroidieni, ca urmare a interferenței cu utilizarea iodurii intratiroidiene și reduce mărimea și vascularizația tiroidei.
- Ameliorarea simptomelor apare în 2 până la 7 zile de la inițierea tratamentului, iar concentrațiile serice ale T_4 și T_3 pot fi reduse timp de câteva săptămâni.
- Iodurile sunt adesea folosite ca terapie adjuvantă pentru a pregăti pacientul cu boala Graves pentru intervenții chirurgicale, pentru a inhiba eliberarea hormonilor tiroidieni și pentru a atinge rapid starea de eutiroidie în cazul pacienților cu tireotoxicoză severă și cu decompensare cardiacă, sau pentru a inhiba eliberarea hormonilor tiroidieni după terapia cu iod radioactiv (RAI).
- **Iodura de potasiu** este disponibilă ca soluție saturată (**SSKI**, 38 mg iodură/ picătură) sau ca **soluție Lugol**, conținând 6,3 mg de iodură/ picătură.

- Doza inițială uzuală de SSKI este de 3–10 picături zilnic (120–400 mg) în apă sau suc. În cazul în care se administrează în scopul pregătirii pacientului pentru o intervenție chirurgicală, aceasta trebuie administrată cu 7 până la 14 zile preoperator.
- Când se utilizează ca adjuvant al terapiei cu RAI, SSKI nu trebuie administrată înainte, ci la 3–7 zile după tratamentul cu RAI, astfel încât RAI să se poată concentra în tiroidă.
- Efectele adverse includ reacții de hipersensibilitate (erupții cutanate, febră medicamentoasă, rinită, conjunctivită), inflamarea glandelor salivare, „iodism" (gust metalic, arsuri la nivelul gurii și gâtului, dinți și gingii dureroase, simptome de răceală, iar uneori tulburări gastrice și diaree) și ginecomastie.

ANTAGONIȘTI ADRENERGICI

- β-Blocantele sunt utilizate pentru a ameliora simptome precum palpitații, anxietate, tremor și intoleranță la căldură. Acestea nu au niciun efect asupra tireotoxicozei periferice și asupra metabolismului proteinelor, nu reduc nivelul TSAb (anticorpi de stimulare tiroidiană) și nu împiedică declanșarea crizei tireotoxice. **Propranololul** și **nadololul** blochează parțial conversia T_4 la T_3, dar comparativ cu efectul global, această acțiune este neglijabilă.
- β-Blocantele sunt utilizate de obicei ca terapie adjuvantă alături de medicamente antitiroidiene, RAI sau ioduri, în tratamentul bolii Graves sau al nodulilor toxici, în pregătirea pacienților pentru o intervenție chirurgicală sau în criza tireotoxică. β-Blocantele reprezintă terapie primară pentru tireotoxicoză doar în cazul asocierii acesteia cu tiroidită.
- Pentru ameliorarea simptomelor adrenergice se administrează doze variabile de **propranolol**, doza inițială de 20–40 mg administrată pe cale orală, de 4 ori pe zi, fiind eficientă pentru majoritatea pacienților (frecvență cardiacă <90 bătăi/min). În cazuri mai grave sau la pacienții tineri se vor administra de la 240 până la 480 mg pe zi, probabil din cauza clearance-ului crescut.
- β-Blocantele sunt contraindicate în insuficiența cardiacă decompensată, cu excepția cazului în care aceasta este cauzată exclusiv de tahicardie (debit crescut). Alte contraindicații includ bradicardia sinusală, terapia concomitentă cu inhibitori ai monoaminooxidazei sau antidepresive triciclice; sunt contraindicate și pacienților cu hipoglicemie spontană. Reacțiile adverse includ greață, vărsături, anxietate, insomnie, amețeală ușoară, bradicardie și tulburări hematologice.
- Pentru cazurile în care β-blocantele sunt contraindicate, pot fi utile pentru ameliorarea simptomelor simpatoliticele cu acțiune centrală (de ex., **clonidina**) sau antagoniștii canalelor de calciu (de ex., **diltiazem**).

IODUL RADIOACTIV (RAI)

- **Iodura de sodiu–131** este o soluție orală care se concentrează în glanda tiroidă și care inițial perturbă sinteza hormonală prin încorporarea în hormonii tiroidieni și în tiroglobulină. Într-o perioadă de câteva săptămâni, foliculii care au încorporat RAI și foliculii înconjurători prezintă semne de necroză celulară și fibroză a țesutului interstițial.
- RAI este agentul de elecție pentru boala Graves, nodulul toxic autonom și gușa toxică nodulară (boala Plummer). Utilizarea RAI este total contraindicată în sarcină din cauza riscului de transmitere a radiației către țesutul fetal.
- β-Blocantele reprezintă terapia adjuvantă de primă linie în cazul administrării de RAI, deoarece acestea pot fi administrate oricând, fără riscul de a compromite terapia RAI.
- Dacă se administrează ioduri, acestea trebuie administrate la un interval de 3 până la 7 zile de la administrarea RAI pentru a preveni interferența cu absorbția RAI în glanda tiroidă.
- În cazul pacienților cu boli cardiace sau al pacienților vârstnici se administrează adesea tratament cu tionamide înainte de ablația RAI, deoarece nivelurile hormonilor tiroidieni cresc tranzitoriu după tratamentul cu RAI ca urmare a eliberării hormonului tiroidian preformat.
- Administrarea de medicamente antitiroidiene imediat după RAI poate conduce la un risc mai mare de recurență post-tratament sau la hipertiroidism persistent.
- Administrarea litiului ca terapie adjuvantă a RAI conduce la creșterea ratei de vindecare, scurtarea timpului de vindecare și prevenirea creșterii post-terapie a nivelurilor hormonilor tiroidieni.
- Scopul terapiei îl reprezintă distrugerea celulelor tiroidiene hiperactive, iar o doză unică de 4 000–8 000 rad (40–80 Gy) are ca rezultat atingerea unei stări eutiroidiene la 60% dintre pacienți în maximum 6 luni. O a doua doză de RAI ar trebui administrată la un interval de 6 luni după primul tratament RAI, dacă pacientul prezintă în continuare hipertiroidism.

TABEL 20–2 Dozele medicamentelor folosite în managementul crizei tireotoxice

Medicament	Posologie
Propiltiouracil	900–1200 mg/zi, oral, divizat în patru sau cinci administrări
Tiamazol	90–120 mg/zi oral, divizat în patru sau șase administrări
Iodură de sodiu	Până la 2 g/zi iv. în doză unică sau divizată
Soluție Lugol	5–10 picături de trei ori pe zi, în apă sau suc
Soluție saturată de iodură de potasiu	1–2 picături de trei ori pe zi, în apă sau suc
Propranolol	40–80 mg la fiecare 6 ore
Dexametazonă	5–20 mg/zi oral sau iv. în doze divizate
Prednisonă	25–100 mg/zi oral în doze divizate
Metilprednisolonă	20–80 mg/zi iv. în doze divizate
Hidrocortizon	100–400 mg/zi iv. în doze divizate

- Hipotiroidismul apare de obicei la luni sau ani după terapia cu RAI. Efectele adverse acute, pe termen scurt, includ ușoară sensibilitate tiroidiană și disfagie. Studiile pe termen lung nu au evidențiat prezența unui risc crescut de apariție a mutațiilor sau a defectelor congenitale.

Tratamentul crizei tireotoxice („furtuna tiroidiană")

- Se inițiază prompt următoarele măsuri terapeutice: (1) suprimarea formării și secreției hormonilor tiroidieni, (2) terapia antiadrenergică, (3) administrarea de corticosteroizi și (4) tratamentul complicațiilor asociate sau al factorilor coexistenți care ar fi putut agrava criza (**Tabelul 20–2**).
- **PTU** în doze mari este tionamida de electie deoarece, pe lângă interferența cu producția de hormoni tiroidieni, blochează conversia periferică a T_4 la T_3. β-Blocantele și corticosteroizii servesc aceluiași scop. **Tiamazolul** are o durată mai lungă de acțiune, ceea ce, teoretic, îi oferă un avantaj.
- **Iodurile**, care blochează rapid eliberarea hormonului tiroidian preformat, ar trebui administrate după inițierea terapiei cu o tionamidă, pentru a inhiba utilizarea de iodură de către glanda hiperactivă.
- Tratamentul antiadrenergic cu **esmolol**, compus cu acțiune de scurtă durată, este preferat în cazul pacienților cu boală pulmonară sau cu risc de insuficiență cardiacă, deoarece efectele sale pot fi contracarate rapid.
- **Corticosteroizii** sunt recomandați în general, deși nu există dovezi ferme privind prezența unei insuficiențe adrenocorticale în criza tireotoxică; beneficiile lor pot fi atribuite acțiunii antipiretice și de stabilizare a tensiunii arteriale.
- Este indicată luarea de măsuri generale suportive, care includ: **paracetamol**, pentru efectul antipiretic (se evită acidul acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, care pot deplasa hormonul tiroidian legat), **refacerea echilibrului hidroelectrolitic**, administrarea de **sedative, digoxină, antiaritmice, insulină** și **antibiotice**.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- După inițierea terapiei pentru hipertiroidism (chirurgicală, administrarea de tionamide sau RAI), pacienții trebuie evaluați lunar până se atinge starea de eutiroidie.
- Se urmăresc semnele clinice ale persistenței tireotoxicozei sau ale apariției hipotiroidismului.
- Dacă se inițiază substituția T_4, obiectivul terapiei este de a menține atât nivelul T_4 liber, cât și concentrația TSH în intervalul normal. După stabilirea dozei adecvate de T_4, se monitorizează pacientul la fiecare 6–12 luni.

HIPOTIROIDISM

FIZIOPATOLOGIE

- Majoritatea pacienților prezintă hipotiroidism primar, cauzat de disfuncția glandei tiroidiene asociată tiroiditei autoimune cronice (boala Hashimoto). Defecte în funcționarea limfocitelor T supresoare duc la supraviețuirea unei clone mutante a limfocitelor T *helper* îndreptată împotriva antigenelor de pe membrana tiroidiană. Ca rezultat, limfocitele B sunt stimulate să producă anticorpi tiroidieni.
- Hipotiroidismul iatrogen este rezultatul expunerii îndelungate la radiații, al tiroidectomiei totale sau al tratamentului hipertiroidismului cu doze excesive de tionamidă. Alte cauze ale hipotiroidismului primar includ deficitul de iod, defectele enzimatice tiroidiene, hipoplazia tiroidiană și ingestia de substanțe goitrogene.
- Hipotiroidismul secundar, asociat insuficienței hipofizare, este puțin frecvent. Insuficiența hipofizară poate fi cauzată de distrugerea celulelor tirotrofe de tumori hipofizare, de terapia chirurgicală, radiații, necroză hipofizară post-partum (sindromul Sheehan), traumatisme și procese infiltrative ale hipofizei (de ex., tumorile metastatice și tuberculoza).

TABLOU CLINIC

- Simptomele hipotiroidismului includ tegumente uscate, intoleranță la frig, creștere în greutate, constipație, slăbiciune, letargie, oboseală, crampe musculare, mialgii, rigiditate, depresie. La copii, deficitul de hormoni tiroidieni poate duce la întârzierea creșterii sau retard intelectual.
- Semnele fizice includ tegumente și păr aspre, tegumente reci sau uscate, edeme palpebrale, bradicardie, voce răgușită și bradilalie. Sunt frecvente starea de slăbiciune (mușchii proximali sunt afectați în proporție mai mare decât mușchii distali) și prelungirea fazei de relaxare a reflexului de relaxare tendinoasă. Pot apărea, de asemenea, sindroame neurologice reversibile, cum ar fi sindromul de tunel carpian, polineuropatia și disfuncția cerebeloasă.
- Majoritatea pacienților cu hipotiroidism secundar ca urmare a unei producții insuficiente de TSH, prezintă semne clinice specifice insuficienței hipofizare generalizate, cum ar fi tulburări menstruale și scăderea libidoului, sau semne ale adenomului hipofizar, cum ar fi defecte ale câmpului vizual, galactoree sau trăsături acromegaloide.
- Coma mixedematoasă este o complicație rară a hipotiroidismului decompensat și se manifestă prin hipotermie, stadii avansate ale simptomelor hipotiroidiene, precum și disfuncții senzoriale, care pot varia de la delir până la comă. Rata de mortalitate este de 60%–70%, necesitând terapie imediată și agresivă.

DIAGNOSTIC

- Primul semn de hipotiroidism primar îl reprezintă creșterea nivelului TSH. Majoritatea pacienților prezintă un nivel al T_4 liber în intervalul normal (hipotiroidism compensat), simptomele fiind reduse sau absente. Pe măsură ce boala progresează, nivelul T_4 liber scade sub valorile normale. Concentrația T_3 se menține frecvent în intervalul normal, în ciuda scăderii T_4. Anticorpii antiperoxidază tiroidiană și antitiroglobulină sunt, de obicei, crescuți. RAIU nu este util în evaluarea hipotiroidismului, deoarece valoarea acestuia poate fi scăzută, normală sau ridicată.
- În cazul pacienților cu niveluri scăzute de T_4 și niveluri normale sau scăzute ale TSH ar trebui suspectată prezența insuficienței hipofizare (hipotiroidism secundar).

TRATAMENTUL HIPOTIROIDISMULUI (TABELUL 20–3)

- Obiectivele tratamentului: restabilirea concentrațiilor tisulare ale hormonilor tiroidieni, ameliorarea simptomelor, prevenirea deficitului neurologic la nou-născuți și copii și corectarea anomaliilor biochimice ale hipotiroidismului.
- **Levotiroxina** (L-tiroxina, T_4) reprezintă medicamentul de elecție pentru terapia de substituție și de supresie, deoarece este stabilă din punct de vedere chimic, relativ ieftină, poate fi administrată pe cale orală, nu prezintă risc antigenic și are o potență uniformă. Deoarece forma biologic activă este T_3 (și nu T_4), administrarea de levotiroxină determină refacerea rezervei de hormoni tiroidieni, care vor fi transformați rapid în T_3.
- În cazul pacienților cu istoric prelungit de boală și al celor vârstnici fără afecțiuni cardiace cunoscute, tratamentul se inițiază cu 50 µg levotiroxină zilnic și se crește doza după o lună.

TABEL 20–3 Preparate tiroidiene folosite în tratamentul hipotiroidismului

Medicament/Formă farmaceutică	Conținut	Doză relativă	Observații
Thyroid USP Armour Thyroid, Nature-Throid și Westhroid (raport T_4:T_3 aproximativ 4,2:1); Armour Thyroid 1 comprimat (*grain tablet*) = 60 mg; Nature-Throid și Westhroid, 1 comprimat (*grain tablet*) = 65 mg. Dozele includ 1/4, 1/2, 1, 2, 3, 4 și 5 comprimate (*grain tablets*)	Tiroidă porcină deshidratată	1 g (echivalent la 74 µg [~60–100 µg de T_4)	Raport T_3:T_4 crescut; ieftin
Levotiroxină Synthroid, Levothroid, Levoxyl, Levo-T, Unithroid și alte generice 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200, 300 µg/cpr.; Tirosint 13–150 µg capsule gelatinoase; 200 și 500 µg/flacon pentru administrare injectabilă	T_4 sintetic	100 µg	Stabil; potență predictibilă; genericele pot fi bioechivalente; la trecerea de la tiroida naturală la L-tiroxină se vor reduce dozele la jumătate de comprimat; absorbție variabilă între diferite produse; $T_{1/2}$ = 7 zile, administrare zilnică; medicament de elecție
Liotironină Cytomel 5, 25, și 50 µg, comprimate	T_3 sintetic	33 µg (~echivalent cu 100 µg T_4)	Absorbție uniformă și rapidă; $T_{1/2}$ = 1,5 zile, fluctuații crescute ale concentrațiilor plasmatice
Liotrix Thyrolar 1/4, 1/2, 1, 2, și 3, comprimate (*grain tablets*)	T_4:T_3 sintetic raport de 4:1	Thyrolar 1 = 50 µg T_4 și 12,5 µg T_3	Stabil; predictibil; scump; risc de T_3 tireotoxicoză, cauzată de raportul crescut al T_3 vs. T_4

- Doza inițială recomandată pentru pacienții vârstnici cu boală coronariană este de 25 µg/zi și se crește treptat cu 25 µg la interval de o lună, pentru a preveni efectele adverse asupra sistemului cardiovascular.
- Doza medie de întreținere pentru majoritatea adulților este de ~125 µg/zi, dar există un interval larg de doze de substituție, fiind necesară individualizarea terapiei și monitorizarea TSH-ului pentru a determina doza adecvată.
- Deși tratamentul hipotiroidismului subclinic este controversat, pentru pacienții care prezintă creșteri semnificative ale TSH (>10 mUI/l) și titru înalt de anticorpi antiperoxidază tiroidiană, sau anterior s-au aflat sub tratament cu iodură de sodiu-131, tratamentul poate fi benefic.
- Levotiroxina este medicamentul de elecție pentru femeile însărcinate, obiectivul fiind scăderea TSH la valorile de referință normale în sarcină.
- Următoarele medicamente/alimente pot afecta absorbția GI a levotiroxinei: colestiramina, carbonatul de calciu, sucralfatul, hidroxidul de aluminiu, sulfatul feros, laptele de soia, suplimentele alimentare cu fibre și cafeaua espresso. Medicamentele care cresc clearance-ul non-deiodinativ al T_4 includ: rifampicina, carbamazepina și posibil fenitoina. Deficitul de seleniu și amiodarona pot bloca conversia T_4 la T_3.

- **Tiroida naturală deshidratată** (*thyroid USP*) este obținută din tiroidă porcină și prezintă risc antigenic pentru pacienții alergici sau sensibili. Produsele generice ieftine e posibil să nu fie bioechivalente.
- **Liotironina** (T_3 sintetică) prezintă o potență uniformă, dar incidența efectelor adverse cardiace este mai mare, costul este mai ridicat și monitorizarea prin teste de laborator convenționale ridică dificultăți.
- **Liotrix** (T_4:T_3 sintetic în raport 4:1) este stabil din punct de vedere chimic, este pur și are o potență predictibilă, costul fiind, însă, ridicat. Utilizarea lui nu are justificare terapeutică deoarece majoritatea cantității de T_3 este obținută periferic prin conversia T_4.
- Dozele excesive de hormoni tiroidieni pot determina insuficiență cardiacă, angină pectorală și infarct miocardic (IM). Hipertiroidismul este asociat cu reducerea densității osoase și creșterea riscului de fracturi.

TRATAMENTUL COMEI MIXEDEMATOASE

- Administrarea promptă și agresivă de **levotiroxină** 300–500 μg iv. în bolus reprezintă terapia convențională. Un tratament inițial cu **liotironină** iv. sau asocierea celor doi hormoni este, de asemenea, recomandat ca urmare a alterării conversiei T_4 la T_3.
- Se administrează **hidrocortizon** iv. 100 mg la fiecare 8 ore până la eliminarea manifestărilor coexistente de supresie suprarenală.
- Recăpătarea conștienței, scăderea concentrațiilor TSH și îmbunătățirea semnelor vitale sunt așteptate într-un interval de 24 de ore.
- Doza de întreținere de levotiroxină este de obicei de 75–100 μg, administrată iv. până când starea pacientului este stabilă și poate fi inițiată terapia orală.
- Se recurge la terapie suportivă pentru a menține ventilația adecvată, homeostazia glicemică, tensiunea arterială și temperatura corpului în limite normale. Se recomandă diagnosticul și tratamentul afecțiunilor subiacente, cum ar fi septicemia sau IM.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Concentrația serică a TSH este parametrul de monitorizare cel mai sensibil și specific pentru ajustarea dozei de levotiroxină. Concentrațiile încep să scadă în câteva ore și, de regulă, sunt normalizate în 2 până la 6 săptămâni.
- Se verifică concentrațiile TSH și T_4 la fiecare 6 săptămâni până când se atinge starea de eutiroidie. Nivelul crescut al TSH indică o substituire insuficientă. Monitorizarea concentrațiilor serice ale T_4 sunt utile pentru a detecta non-complianța la tratament, malabsorbția sau variabilitatea bioechivalenței produsului cu levotiroxină. TSH poate fi, de asemenea, utilizat pentru identificarea non-complianței la tratament.
- În cazul pacienților cu hipotiroidism cauzat de insuficiența hipotalamică sau hipofizară, ameliorarea sindromului clinic și normalizarea concentrației serice a T_4 sunt singurele criterii disponibile pentru estimarea dozei adecvate de levotiroxină.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 75, „Thyroid Disorders", autori Jacqueline Jonklaas și Michael P. Kane, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

SECȚIUNEA 5
AFECȚIUNI GASTROINTESTINALE

Joseph T. DiPiro și Terry L. Schwinghammer

CAPITOLUL 21

Ciroza și hipertensiunea portală

CIROZA

- *Ciroza* reprezintă un tip de afectare hepatică difuză, caracterizată prin fibroză și apariția nodulilor de regenerare, cu modificări ale arhitecturii hepatice normale. Consecințele acestui proces sunt distrugerea hepatocitelor și înlocuirea acestora cu un țesut fibros.
- Creșterea consecutivă a rezistenței la fluxul sanguin duce la hipertensiune portală, cu dezvoltarea varicelor și a ascitei. Distrugerea hepatocitelor și șuntarea fluxului sanguin intrahepatic se traduc prin alterarea funcției metabolice și de sinteză hepatică, ducând la apariția encefalopatiei hepatice (EH) și a coagulopatiilor.
- În **Tabelul 21–1** sunt prezentați factorii etiologici ai cirozei, consumul excesiv de alcool și hepatitele virale (tip B și C) fiind cei mai comuni în SUA.
- Fibrozarea sinusoidelor hepatice, împreună cu modificarea nivelului fiziologic al mediatorilor vasodilatatori și vasoconstrictori, respectiv hiperemia splahnică, duc la creșterea presiunii sanguine în vena portă. Aceste modificări fiziopatologice se manifestă clinic prin ascită, hipertensiune portală cu dezvoltarea de varice esofagiene, EH și tulburări de coagulare.
- *Hipertensiunea portală* reprezintă creșterea patologică a gradientului de presiune dintre vena portă și sistemul venos central, fiind caracterizată prin hipervolemie, index cardiac crescut, hipotensiune și scăderea rezistenței vasculare periferice.
- Ascita reprezintă acumularea patologică de lichid în cavitatea peritoneală și este una dintre primele și cele mai frecvente manifestări clinice ale cirozei.
- În etiologia ascitei este incriminată vasodilatația sistemică indusă de oxidul nitric. Ca răspuns la hipotensiunea arterială au loc activarea baroreceptorilor de la nivel renal, a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, a sistemului nervos vegetativ simpatic și eliberarea de hormon antidiuretic. Toate aceste modificări au ca rezultat retenția de sodiu și apă.

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ ȘI VARICELE

- Hipertensiunea portală reprezintă creșterea gradientului de presiune dintre vena portă și sistemul venos central peste valoarea fiziologică de 5 mmHg (0,7 kPa). Cea mai importantă consecință a acesteia este dezvoltarea de varice și colaterale venoase portosistemice, asociate cu un risc crescut de hemoragie variceală acută.
- Indicatorii evoluției spre hemoragie sunt scorul Child-Pugh, mărimea varicelor, respectiv prezența endoscopică a semnelor roșii murale. Hemoragiile primare apar cu o frecvență anuală de aproximativ 15%, fiind asociate cu o rată a mortalității de 7% până la 15%.

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

- *Encefalopatia hepatică* (EH) este un sindrom neuropsihiatric, potențial reversibil, apărut ca o consecință a disfuncției metabolice din ciroză.
- Simptomatologia EH este rezultatul acumulării de produși de catabolism azotați, de origine intestinală, în circulația sistemică, consecutivă șuntării sângelui venos portal prin colateralele venoase portosistemice. Difuzia acestor compuși la nivelul sistemului nervos central (SNC) are ca rezultat alterarea neurotransmisiilor implicate în controlul comportamentului, respectiv al stării de conștiență.

TABEL 21–1 Factori etiologici ai cirozei

Consum cronic de alcool
Hepatite virale cronice (tip B și C)
Afecțiuni hepatice metabolice Hemocromatoză Boală Wilson Deficit de α_1-antitripsină Steatoză hepatică non-alcoolică („ficatul gras")
Afecțiuni imunologice Hepatită autoimună Ciroză biliară primitivă
Afecțiuni vasculare Sindrom Budd–Chiari Insuficiență cardiacă
Medicamente Izoniazidă, metildopa, amiodaronă, amoxicilină-clavulanat, nitrofurantoină, diclofenac, metotrexat, nevirapină, propiltiouracil, valproat

- Nivelurile serice crescute de amoniac reprezintă una dintre cauzele potențiale ale apariției encefalopatiei hepatice, cu toate că nu s-a dovedit o relație de cauzalitate între acestea și alterarea statusului mental. Alți factori incriminați sunt glutamatul, agoniștii receptorilor benzodiazepinici, aminoacizii aromatici și manganul.
- În funcție de etiologie, se disting 3 tipuri de EH. Tipul A de EH este indusă de insuficiența hepatică acută, tipul B este asociată cu bypass portosistemic, fără boală hepatocelulară intrinsecă și tipul C este asociată cirozei hepatice. EH poate fi episodică, persistentă sau minimală.

TULBURĂRILE DE COAGULARE

- În ciroză pot să apară tulburări de coagulare complexe. Acestea includ reducerea sintezei factorilor pro-coagulanți, fibrinoliza excesivă, coagularea intravasculară diseminată, trombocitopenia și disfuncția plachetară.
- Titrul factorilor anticoagulanți, antitrombină și proteina C, este scăzut. Totuși nivelurile a doi factori pro-coagulanți, factorul VIII și factorul von Willebrand, sunt ridicate. Aceste modificări se manifestă clinic prin accidente trombotice sau prin hemoragii.

TABLOU CLINIC

- Statusul clinic al pacienților cu ciroză variază de la asimptomatic, cu modificări patologice ale explorărilor imagistice și ale analizelor de laborator, până la decompensat, cu ascită, peritonită bacteriană spontană, EH sau hemoragie variceală.
- Printre manifestările clinice ale cirozei se numără anorexia, scăderea ponderală, starea de slăbiciune, fatigabilitate, icter, prurit, hemoragii gastrointestinale (GI), coagulopatii, creșteri ale circumferinței abdominale cu matitate declivă și deplasabilă pe flancuri la percuție, alterarea statusului mental și apariția de steluțe vasculare. În **Tabelul 21–2** sunt descrise semnele și simptomele caracteristice cirozei.
- Este necesară efectuarea unei anamneze amănunțite pentru identificarea gradului de expunere al pacientului la factorii de risc pentru ciroză. În special, sunt investigate cantitatea și durata consumului de alcool, respectiv expunerea la factorii de risc pentru hepatitele virale de tip B și C.

TABEL 21–2 Tabloul clinic al cirozei

Semne și simptome
- Asimptomatic
- Hepatomegalie și splenomegalie
- Prurit, icter, eritem palmar, hiperpigmentare și angioame stelate
- Ginecomastie și scăderea libidoului
- Ascită, edeme, exudat pleural și dificultăți respiratorii
- Stare de rău generalizată, anorexie, scădere ponderală
- Encefalopatie

Modificări ale analizelor de laborator
- Hipoalbuminemie
- Timp de protrombină (PT) crescut
- Trombocitopenie
- Niveluri serice crescute ale fosfatazei alcaline
- Niveluri serice crescute ale aspartat-aminotransferazei (AST), alanin-aminotransferazei (ALT) și γ-glutamil-transpeptidazei (GGT)

MODIFICĂRI ALE ANALIZELOR DE LABORATOR

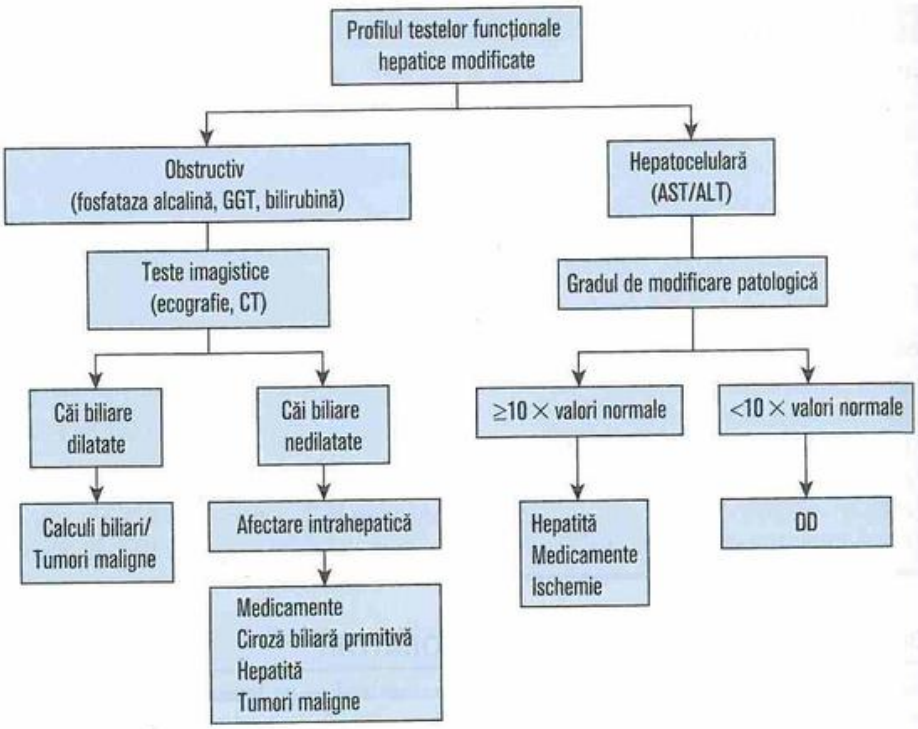
- Diagnosticul pozitiv de ciroză nu poate fi pus cu certitudine pe baza evaluării imagistice sau de laborator a funcției hepatice. Printre testele hepatice efectuate de rutină se numără fosfataza alcalină, bilirubina, aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT) și γ-glutamil-transpeptidaza (GGT). Valoare de diagnostic au și markerii activității de sinteză a hepatocitelor, cum sunt albumina serică și timpul de protrombină (PT).
- Transaminazele, AST și ALT, sunt enzime ale căror niveluri serice cresc ca urmare a afectării hepatocelulare. Creșterile cele mai importante au fost observate în cazul infecțiilor virale acute și al afectării hepatice ischemice sau toxice.
- Nivelurile serice ale fosfatazei alcaline și ale GGT cresc în cazul afecțiunilor hepatice de tip obstructiv, caracterizate printr-o reducere a fluxului biliar din hepatocite către canaliculele biliare, respectiv din căile biliare către intestin. Aceste modificări patologice apar în afecțiuni precum ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă, colestaza indusă de medicamente, obstrucții ale ductului biliar, hepatită autoimună colestatică, cancer hepatic metastatic.
- Nivelurile serice crescute ale bilirubinei directe indică faptul că funcția excretorie hepatică s-a redus cu cel puțin jumătate. În condițiile unei valori crescute a fosfatazei alcaline și valori normale ale transaminazelor, creșterea nivelului bilirubinei conjugate indică o patologie colestatică sau o reacție adversă medicamentoasă de tip colestatic.
- Interpretarea valorilor analizelor de laborator se poate face pe baza algoritmului descris în **Fig. 21–1**.
- Albumina și factorii coagulării sunt markeri ai funcției hepatice de sinteză și sunt utilizați pentru evaluarea funcției hepatocitare la pacienții cu ciroză. Trombocitopenia este caracteristică afecțiunilor hepatice cronice.
- Criteriile Child-Pugh evaluează gradul de severitate al bolii pe baza modificărilor patologice ale unor parametri fizici și de laborator. Scorul Child-Pugh este un predictor al ratei de supraviețuire, al eligibilității pentru intervenția chirurgicală, respectiv al riscului de hemoragie variceală (**Tabelul 21–3**).
- Scorul MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) este un predictor recent introdus în practica clinică pentru stadializarea cirozei:

$$\text{Scorul MELD} = 0{,}957 \times \log(\text{creatinina serică mg/dl}) + 0{,}378 \times \log(\text{bilirubină mg/dl}) + 1{,}120 \times \log(\text{INR}) + 0{,}643$$

sau utilizând sistemul de UI în exprimarea concentrațiilor serice:*

$$\text{Scorul MELD} = 0{,}957 \times \log_e(\text{creatinină [μmol/l]} \times 0{,}01131) + 0{,}378 \times \log_e(\text{bilirubină [μmol/l]} \times 0{,}05848) + 1{,}120 \times \log_e(\text{INR}) + 0{,}643$$

unde INR (*International Normalized Ratio*, raport internațional normalizat) este TK.



(ALT, alanin-aminotransferaza; AST, aspartat-aminotransferaza; CT, tomografie computerizată; DD, diagnostic diferențial; GGT, γ-glutamil-transpeptidaza)

FIGURA 21–1. Interpretarea testelor de evaluare a funcției hepatice

*În sistemul MELD, valorile subunitare sunt rotunjite la 1. Scorul obținut este multiplicat de 10 ori și rotunjit la cel mai apropiat număr întreg.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: vizează soluționarea complicațiilor acute, cum sunt hemoragiile variceale, respectiv reechilibrarea hemodinamică după un episod hemoragic acut. Alte obiective sunt prevenirea complicațiilor, reducerea presiunii portale prin intermediul terapiei medicamentoase cu β-blocante și asigurarea suportului terapeutic necesar pentru renunțarea la consumul de alcool.

TABEL 21–3 Criteriile și scorul Child-Pugh pentru stadializarea severității hepatitei cronice

Scor	1	2	3
Bilirubină totală (mg/dl)	<2 (<34,2 µmol/l)	2–3 (34,2–51,3 µmol/l)	>3 (>51,3 µmol/l)
Albumină (g/dl)	>3,5 (>35 g/l)	2,8–3,5 (28–35 g/l)	<2,8 (<28 g/l)
Ascită	Fără	Ușoară	Moderată
Encefalopatie (grad)	Fără	1 și 2	3 și 4
Timp de protrombină (prelungire-secunde)	<4	4–6	>6

Stadiul A, <7 puncte; Stadiul B, 7–9 puncte; Stadiul C, 10–15 puncte.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

- Principiile de tratament includ:
  - ✓ Identificarea și eliminarea factorilor de risc pentru ciroză (de ex., consumul cronic de alcool).
  - ✓ Evaluarea riscului de hemoragie variceală și, dacă este necesar, inițierea tratamentului farmacologic profilactic. Metodele de tratament endoscopice sunt rezervate pacienților cu risc hemoragic ridicat sau celor cu hemoragie variceală acută.
  - ✓ Identificarea semnelor clinice de ascită și ameliorarea simptomatologiei prin tratament farmacologic (diuretice) și paracenteză. În cazul pacienților cu ascită și deteriorarea acută a stării generale, este necesară monitorizarea atentă a semnelor de peritonită bacteriană spontană (PBS).
  - ✓ Monitorizarea clinică și tratamentul simptomatic al EH, complicație frecventă a cirozei, prin restricție dietară, întreruperea administrării de deprimante SNC și tratament pentru reducerea nivelurilor serice crescute de amoniac.
  - ✓ Monitorizarea frecventă a semnelor de sindrom hepato-renal, insuficiență respiratorie sau disfuncții endocrine.

MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII PORTALE ȘI AL HEMORAGIILOR VARICEALE

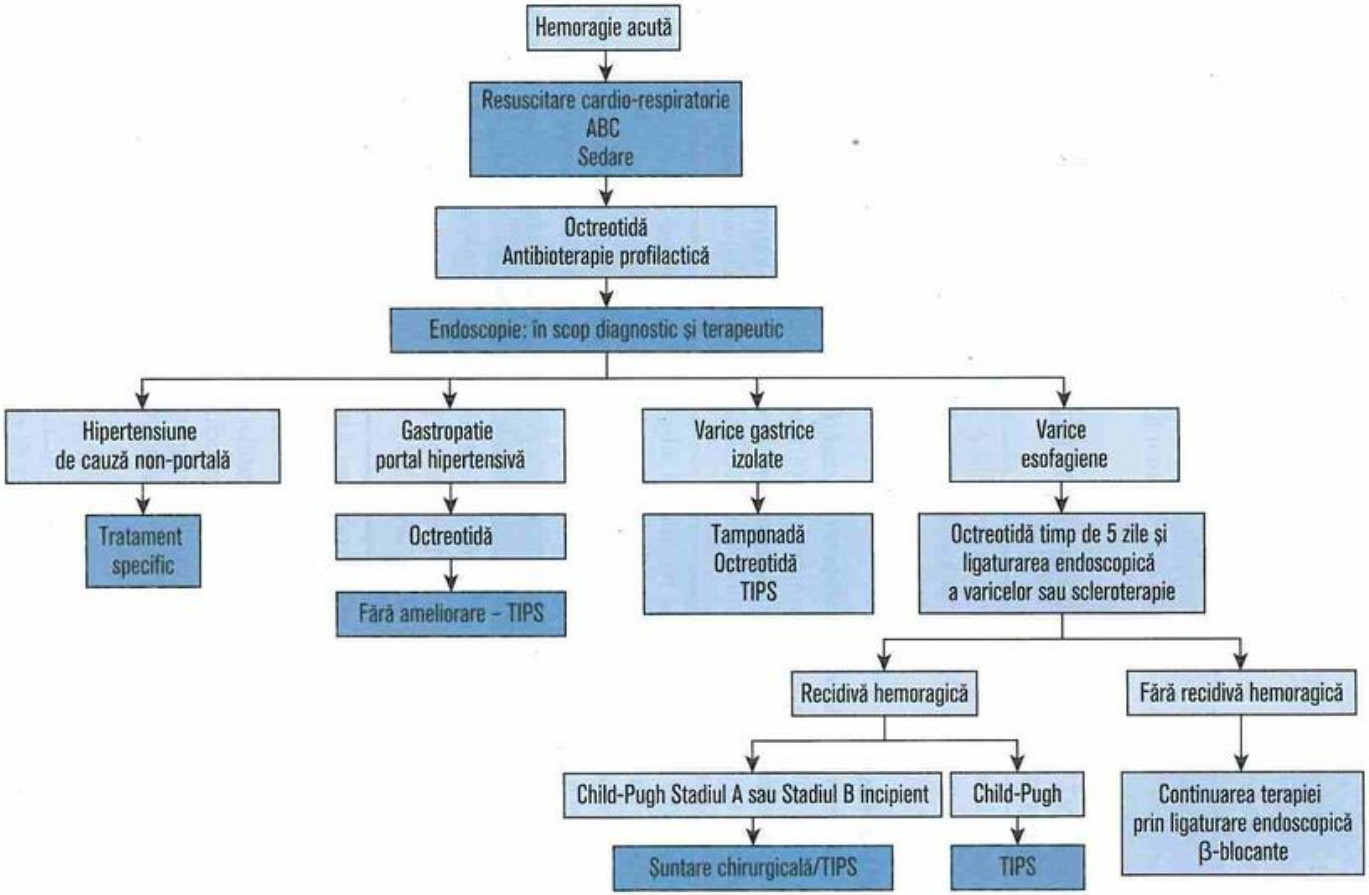
- Managementul varicelor presupune: (1) profilaxia primară a hemoragiilor, (2) tratamentul hemoragiilor variceale și (3) profilaxia secundară a recidivelor la pacienții cu antecedente de hemoragii variceale.

Profilaxia primară

- Prezența varicelor trebuie investigată la toți pacienții cu ciroză și hipertensiune portală.
- De elecție în profilaxia primară a hemoragiilor variceale sunt β-blocantele neselective, precum **propranolol**, **nadolol** sau **carvedilol**. Aceste medicamente reduc hipertensiunea portală, ca urmare a scăderii fluxului portal, prin două mecanisme: reducerea debitului cardiac și reducerea fluxului sanguin în teritoriul splahnic.
- În cazul varicelor medii și mari se recomandă administrarea continuă de β-blocante. Doza inițială pentru propranolol este de 20 mg de două ori zi, pentru nadolol de 20–40 mg o dată pe zi, iar pentru carvedilol, de 6,25 mg pe zi. Doza se crește progresiv, la fiecare 2–3 zile, până la doza maximă tolerată, la care frecvența cardiacă nu scade sub 55–60 bătăi/min.
- La pacienții cu contraindicații pentru administrarea de β-blocante neselective (de ex., cei cu astm, cu diabet zaharat insulino-dependent și episoade de hipoglicemie sau cei cu boală vasculară periferică) sau cu intoleranță la β-blocante, ar trebui luată în considerare, pentru profilaxia primară a hemoragiilor, ligaturarea endoscopică a varicelor (LEV).

HEMORAGIA VARICEALĂ ACUTĂ

- În **Fig. 21–2** este prezentat algoritmul de tratament al hemoragiilor variceale. Unele recomandări bazate pe evidențe sunt prezentate în **Tabelul 21–4**.
- Obiectivele inițiale ale tratamentului includ: (1) corectarea hipovolemiei, (2) prevenția aspirației sângelui în căile aeriene, (3) corectarea coagulopatiilor și/sau trombocitopeniei prin administrarea de plasmă proaspătă congelată și masă trombocitară, (4) prevenirea PBS și a altor infecții, (5) hemostaza, (6) prevenirea recidivelor hemoragice și (7) conservarea funcției hepatice.
- Se recomandă corectarea promptă a hipovolemiei, astfel încât să se asigure menținerea unei hemoglobinemii de 8 mg/dl (80 g/l; 4,97 mmol/l), prin expansiune volemică, în scopul stabilizării presiunii sistolice la 90–100 mmHg și a frecvenței cardiace sub 100 bătăi/min. Managementul permeabilității căilor respiratorii este vital. Resuscitarea lichidiană se face prin administrarea inițială de soluții coloidale, urmată de preparate de sânge. Resuscitarea energică cu soluție de NaCl 0,9% ar trebui, în general, evitată.
- Tratamentul optim al hemoragiilor variceale acute constă în asocierea terapiei farmacologice cu LEV sau, când aceasta nu poate fi efectuată din motive de ordin tehnic, cu scleroterapia.
- Medicamentele vasoactive (în special **octreotida**) sunt utilizate de rutină pentru asigurarea hemostazei și stabilizarea pacientului. Tratamentul se inițiază cât mai rapid, pentru a permite controlul adecvat al hemoragiei și efectuarea endoscopiei. Octreotida se administrează inițial în bolus iv., în doză de 50 μg, și ulterior în perfuzie continuă cu debit de 50 μg/h. Tratamentul



(ABC, căi aeriene, respirație, circulație; TIPS, șunt portosistemic transjugular intrahepatic, [*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*])

FIGURA 21–2. Managementul hemoragiilor variceale acute

TABEL 21–4 **Recomandări bazate pe evidențe privind tratamentul hemoragiilor variceale asociate hipertensiunii portale**

Recomandări terapeutice	Grad
Profilaxia hemoragiilor variceale	
Se recomandă instituirea terapiei cu β-blocante neselective la:	
Pacienți având risc hemoragic ridicat, cu varice de dimensiuni mici	IIaC
Pacienți fără risc hemoragic ridicat, cu varice de dimensiuni medii/mari	IA
În cazul pacienților cu contraindicații pentru administrarea de β-blocante sau cu intoleranță la acestea, se recomandă ligaturarea endoscopică a varicelor (LEV)	IA
LEV se recomandă ca alternativă la tratamentul profilactic cu β-blocante în cazul pacienților cu varice medii/mari, care prezintă și alți factori de risc majori pentru hemoragie	IA
Tratamentul hemoragiilor variceale	
Se instituie, la debutul hemoragiei, antibioterapia profilactică, pe termen scurt	IA
Se instituie de urgență tratamentul cu vasoactive, înainte de endoscopie, și se continuă administrarea timp de 3–5 zile	IA
Se efectuează endoscopia în primele 12 ore de la debut, atât pentru confirmarea diagnosticului de hemoragie variceală, cât și în scop curativ (prin scleroterapie sau LEV)	IA
Profilaxia secundară a hemoragiilor variceale	
Administrarea de β-blocante neselective asociată cu LEV este opțiunea terapeutică de elecție pentru prevenția recidivelor hemoragice variceale	IA

Clase de recomandări și niveluri de evidență
Categoria I — Există dovezi și/sau acord general că tratamentul este benefic, util și eficace
Categoria II — Dovezile privind eficacitatea terapiei sunt contradictorii și/sau există divergențe de opinii
Categoria IIa — Ponderea dovezilor/opiniilor este în favoarea eficacității terapiei
Categoria IIb — Eficacitatea este mai puțin stabilită de dovezi/opinii
Categoria III — Există dovezi sau acord general că tratamentul nu este eficient și, în unele cazuri, poate fi dăunător
Nivel A — Date obținute din multiple studii clinice randomizate sau meta-analize
Nivel B — Date obținute dintr-un singur studiu clinic randomizat sau studii ample nerandomizate
Nivel C— Consens al opiniilor experților și/sau studii mici, studii retrospective sau registre

se continuă 5 zile după episodul hemoragic acut, pacientul fiind monitorizat pentru semnele clinice de hipo- sau hiperglicemie.

- **Vasopresina**, asociată sau nu cu nitroglicerina, nu se recomandă ca tratament de primă linie al hemoragiei variceale. Din cauza acțiunii vasoconstrictoare neselective, administrarea vasopresinei este asociată cu reacții adverse precum ischemie miocardică sau infarct, aritmii, ischemie mezenterică, ischemie arterială periferică sau accidente vasculare cerebrale.
- Antibioterapia profilactică se recomandă tuturor pacienților cu ciroză și hemoragie variceală acută. Tratamentul antibiotic este de scurtă durată (cel mult 7 zile). Antibioticul de elecție este **norfloxacina**, administrată oral, 400 mg de două ori pe zi. Dacă nu este disponibilă calea orală, se recomandă administrarea de **ciprofloxacină** iv.
- Terapia endoscopică de elecție în hemoragia variceală acută este LEV. Ca alternativă, se poate utiliza și scleroterapia (injectarea endoscopică a 1–4 ml agent sclerozant în lumenul varicelor).
- În cazul în care hemoragia nu este controlată cu ajutorul terapiei standard, este necesară utilizarea unor terapii de rezervă, cum ar fi tamponada cu balon (utilizând un tub Sengstaken-Blakemore) sau șuntul portosistemic transjugular intrahepatic (TIPS).

Profilaxia recidivelor hemoragice

- De elecție pentru prevenirea recidivelor hemoragice sunt β-blocantele neselective, asociate cu LEV.
- Se recomandă administrarea de **propranolol**, 20 mg de două ori pe zi (sau **nadolol**, 20–40 mg o dată pe zi), cu creșterea săptămânală a dozei (până la doza maximă tolerată sau doza la care frecvența pulsului nu scade sub 55–60 bătăi/min) și cu monitorizarea semnelor clinice de insuficiență cardiacă, bronhospasm sau intoleranță la glucoză.
- În cazul pacienților care nu tolerează sau nu răspund la tratamentul farmacologic și endoscopic, se ia în considerare, pentru profilaxia recidivelor, șuntarea chirurgicală sau TIPS.

ASCITA

- Obiectivele tratamentului la pacienții cu ascită sunt ameliorarea și controlul acesteia și a simptomatologiei asociate (dispnee, distensie abdominală, dureri abdominale), respectiv prevenirea complicațiilor, cum sunt peritonita bacteriană spontană (PBS) și sindromul hepato-renal.
- La pacienții cu ascită este necesară monitorizarea gradientului de albumină ascită-ser. O valoare a acestui parametru de peste 1,1 g/dl (11 g/l) sugerează prezența hipertensiunii portale.
- Tratamentul ascitei secundare hipertensiunii portale include abstinența de la alcool, dietă hiposodată (max. 2 g/zi) și tratament diuretic. La pacienții cu ascită, pierderea de lichide și scăderea ponderală sunt direct influențate de balanța sodiului. Unul dintre obiectivele terapiei este asigurarea unei excreții urinare de sodiu de peste 78 mmol/zi.
- Tratamentul diuretic se inițiază cu **spironolactonă**, în doză unică de 100 mg, dimineața, asociată cu **furosemidă**, în doză de 40 mg, cu creșterea progresivă a dozelor la intervale de 3–5 zile (sau spironolactonă în monoterapie), astfel încât să se asigure o pierdere ponderală de maximum 0,5 g/zi. Dozele celor două medicamente se cresc concomitent, menținându-se raportul de 100:40 mg, până la dozele maxime zilnice de 400 mg spironolactonă, respectiv 160 mg furosemidă.
- La pacienții cu ascită în tensiune se recomandă inițial paracenteza și ulterior, instituirea tratamentului diuretic și a dietei hiposodate.
- Transplantul hepatic este o alternativă terapeutică rezervată pacienților cu ascită refractară.

PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ

- Tratamentul antibiotic pentru prevenirea peritonitei bacteriene spontane (PBS) ar trebui luat în considerare la toți pacienții cu risc crescut de apariție a acestei complicații (cei cu antecedente de PBS sau hemoragie variceală și cei cu concentrație scăzută a proteinelor în lichidul de ascită).
- Tratamentul antibiotic recomandat pacienților cu diagnostic confirmat sau suspectat de PBS constă în antibiotice cu spectru larg, active pe *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* și *Streptococcus pneumoniae*.
- De elecție, se administrează **cefotaximă iv.,** în doză de 2 g la fiecare 8 h, sau o altă cefalosporină de generația a 3-a, timp de 5 zile. Ca alternativă la cefotoximă iv. se poate utiliza **ofloxacină** administrată oral, 400 mg la fiecare 12 ore, timp de 8 zile.
- Pacienților care supraviețuiesc în urma unui episod de PBS, li se recomandă antibioterapie profilactică pe termen lung, cu norfloxacină 400 mg/zi sau cu asocierea trimetoprim-sulfametoxazol.

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

- Managementul terapeutic al encefalopatiei hepatice (EH) vizează 4 obiective majore, și anume: îngrijirea pacienților cu stare de conștiență alterată, identificarea și eliminarea potențialelor cauze ale afectării statusului mental, altele decât EH, identificarea și eliminarea factorilor precipitanți și inițierea tratamentului empiric al EH.
- Stadializarea EH este prezentată în **Tabelul 21–5**.
- Tratamentul simptomatic al EH vizează: (1) reducerea amoniemiei prin regim dietetic, respectiv prin administrarea de medicamente ce acționează prin inhibarea producției de amoniac sau prin creșterea eliminării acestuia (**lactuloză** și antibiotice) și (2) blocarea complexului receptor acid

TABEL 21–5 Stadializarea encefalopatiei hepatice

Stadiu	Nivel de conștiență	Comportament/ intelect	Tulburări neurologice
Asimptomatică	Normal	Normal	Normal
Minimă	Fără modificări relevante clinic	Fără modificări relevante clinic/ alterări ale testelor psihometrice sau neuropsihologice	Fără modificări relevante clinic
I	Alterarea ușoară a stării de conștiență; scăderea atenției și concentrării	Euforie sau anxietate; afectarea abilității de a efectua calcule matematice	Tulburări ale ritmului somn-veghe
II	Letargie	Modificări evidente ale personalității; comportament inadecvat; apatie	Asterixis; dispraxie; dezorientare temporală
III	Somnolență, dar cu răspuns la stimuli	Comportament bizar	Responsivitate la stimuli; confuzie; dezorientare temporală și spațială marcată
IV	Comă/fără răspuns la stimuli	Absent	Fără răspuns la stimuli

γ-aminobutiric – benzodiazepine prin administrarea de **flumazenil. Bromocriptina**, în doză de 30 mg de două ori pe zi, se recomandă în cazurile de EH cronică refractară la alte terapii.

- La pacienții cu EH episodică, se recomandă, pentru reducerea amoniemiei, limitarea ingestiei de proteine (cu menținerea unui aport caloric adecvat) până la ameliorarea simptomatologiei. Aportul proteic poate fi crescut ulterior, în funcție de toleranța pacientului, fără a se depăși 1,2–1,5 g/kg/zi.
- Pentru reducerea amoniemiei în EH episodică se administrează lactuloză oral, 45 ml în fiecare oră (sau 300 ml sirop de lactuloză diluat cu 1 l de apă sub formă de clismă, cu retenție 60 de minute), până la apariția purgației. Ulterior, doza se reduce progresiv până la 15–45 ml oral la fiecare 8–12 h, fiind ajustată astfel încât să asigure 2–3 scaune moi pe zi.
- Terapia combinată cu **rifaximină**, 400–550 mg de două ori pe zi, și lactuloză are o eficacitate superioară monoterapiei cu lactuloză la pacienții cu episoade recurente de EH. Din acest motiv, rifaximina ar trebui asociată tratamentului cu lactuloză de la a doua recurență a EH.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- În **Tabelul 21–6** sunt prezentate recomandările ghidurilor cu privire la monitorizarea terapiei medicamentoase (parametri de monitorizare, rezultatele terapiei) la pacienții cu ciroză și hipertensiune portală.

TABEL 21–6 Recomandări privind monitorizarea terapiei medicamentoase

Medicament	Reacții adverse	Parametri de monitorizare	Observații
β-Blocante neselective	Insuficiență cardiacă, bronhospasm, intoleranță la glucoză	TA, FC FC urmărită: 55–60 bătăi/min sau doza maximă tolerată	Nadolol, propranolol, carvedilol
Octreotidă	Bradicardie, hipertensiune arterială, aritmii, dureri abdominale	TA, FC, ECG, durere abdominală	
Vasopresină	Ischemie miocardică/ infarct, aritmii, ischemie mezenterică, ischemie arterială periferică, accident vascular cerebral	ECG, puls distal, simptome de ischemie miocardică, mezenterică sau cerebrovasculară/ infarct	
Spironolactonă/ furosemidă	Diselectrolitemii, deshidratare, insuficiență renală, hipotensiune	Electroliți serici (în special potasiu), Crs, azot ureic sanguin, TA. Natriureză urmărită: >78 mmol/zi	O concentrație urinară de sodiu mai mare decât cea de potasiu indică o natriureză >78 mmol/zi
Lactuloză	Diselectrolitemii	Electroliți serici Numărul urmărit de scaune moi pe zi: 2–3	
Neomicină	Ototoxicitate, nefrotoxicitate	Crs, audiogramă anuală	
Metronidazol	Neurotoxicitate	Neuropatie senzitivă și motorie	
Rifaximină	Greață, diaree		

(TA, tensiune arterială; FC, frecvență cardiacă; ECG, electrocardiogramă; Crs, creatinină serică)

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 37, „Portal Hypertension and Cirrhosis", autori Julie M. Sease și Jennifer N. Clements din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 22

Constipația

- *Constipația* este definită ca eliminarea cu dificultate sau scăderea frecvenței de eliminare a materiilor fecale, fiind uneori însoțită de efort excesiv sau de senzația defecației incomplete.

FIZIOPATOLOGIE

- Constipația poate fi primară (fără o cauză cunoscută și ușor de identificat) sau secundară (ca rezultat al utilizării medicamentelor care induc constipație, al stilului de viață sau al unor afecțiuni).
- Constipația este, de obicei, consecința unei diete sărace în fibre, a unui consum redus de lichide, activității fizice reduse sau utilizării medicamentelor care induc constipație, cum ar fi opiaceele. Constipația poate avea, uneori, origine psihogenă.
- Stările fiziologice sau patologice care pot determina apariția constipației includ:
  - ✓ Afecțiuni gastrointestinale (GI): sindrom de colon iritabil (SCI), diverticulită, afecțiuni ale tractului digestiv superior și inferior, hemoroizi, fisuri anale, proctită ulcerativă, tumori, hernie, volvulus intestinal, sifilis, tuberculoză, limfogranulom veneric, boala Hirschsprung
  - ✓ Boli metabolice și endocrine: diabet zaharat cu neuropatie, hipotiroidism, panhipopituitarism, feocromocitom, hipercalcemie, hipersecreție intestinală de glucagon
  - ✓ Sarcină
  - ✓ Afecțiuni cardiace (de ex., insuficiență cardiacă)
  - ✓ Constipație neurogenă: traumatisme craniene, tumori ale SNC, leziuni ale măduvei spinării, accident vascular cerebral, boala Parkinson
  - ✓ Cauze psihogene
- Medicamentele care pot induce constipație sunt enumerate în **Tabelul 22–1**. Toți derivații opioizi sunt asociați cu apariția constipației, dar gradul de inhibiție a peristaltismului intestinal este variabil în cadrul clasei. Opioidele cu administrare orală par să aibă un efect inhibitor mai puternic față de cele administrate parenteral; codeina administrată oral este binecunoscută ca agent antipropulsiv potent.

TABLOU CLINIC

- **Tabelul 22–2** prezintă tabloul clinic general al constipației.
- Pacientul ar trebui chestionat minuțios cu privire la dieta zilnică și utilizarea laxativelor.
- Ar trebui evaluate, de asemenea, starea generală de sănătate, semnele unei afecțiuni subiacente (de ex., hipotiroidism) și statusul psihologic (de ex., depresie sau alte boli psihice).
- La pacienții cu simptome de alarmă, cu istoric familial de cancer de colon sau la cei cu vârstă peste 50 de ani și simptome noi, pot fi necesare investigații suplimentare.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: obiectivele principale sunt: (a) ameliorarea simptomelor; (b) restabilirea tranzitului intestinal normal; (c) îmbunătățirea calității vieții prin minimizarea efectelor adverse ale terapiei.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

- Măsurile generale, considerate benefice în managementul constipației, includ: modificări ale dietei cu creșterea consumului zilnic de fibre, activitate fizică, modificarea obiceiurilor legate de defecație, prin stabilirea unui program regulat de defecație și creșterea aportului de lichide.
- În cazul identificării unei afecțiuni subiacente drept cauză a constipației, ar trebui încercată tratarea acesteia. Tumorile GI pot fi îndepărtate prin rezecție chirurgicală. Tulburările endocrine și metabolice sunt corectate prin modalități specifice.

TABEL 22-1 Medicamente care induc constipație

Analgezice
Inhibitori ai sintezei de prostaglandine
Opioide
Anticolinergice
Antihistaminice
Agenți antiparkinsonieni (benztropină sau trihexifenidil)
Fenotiazine
Antidepresive triciclice
Antiacide care conțin carbonat de calciu sau hidroxid de aluminiu
Sulfat de bariu
Blocante ale canalelor de calciu
Clonidină
Diuretice (altele decât cele economisitoare de potasiu)
Ganglioplegice
Preparate cu fier
Miorelaxante (D-tubocurarină, succinilcolină)
Antiinflamatoare nesteroidiene
Polistiren sulfonat de sodiu

- Dacă un pacient utilizează medicamente care pot induce constipație, ar trebui luată în considerare modificarea terapiei. În lipsa unor alternative ale medicamentelor presupuse a fi responsabile de producerea constipației, ar trebui avută în vedere scăderea dozelor. Dacă este necesară continuarea tratamentului cu medicamente care induc constipație, trebuie să se acorde atenție crescută măsurilor generale de prevenire a acesteia.
- Gestionarea corectă a constipației necesită asocierea terapiei farmacologice și nefarmacologice.

MODIFICĂRI ALE DIETEI ȘI AGENȚI FORMATORI AI BOLULUI FECAL (LAXATIVE DE VOLUM)

- Cel mai important aspect al terapiei constipației constă în modificarea dietei cu creștea aportului de fibre. Se crește treptat consumul zilnic de fibre, până la 20–25 g, din dietă sau suplimente alimentare. Fructele, legumele și cerealele au cel mai mare conținut în fibre alimentare.
- Încercarea de modificare a dietei prin creșterea aportului de fibre ar trebui menținută cel puțin o lună. Majoritatea pacienților observă primele semne ale ameliorării tranzitului după 3–5 zile de la începerea dietei bogate în fibre.
- Distensia abdominală și flatulența pot crea disconfort în primele săptămâni, mai ales în cazul consumului crescut de tărâțe.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

- Laxativele se clasifică în trei categorii: (1) laxative care determină înmuierea materiilor fecale în 1 până la 3 zile (laxative de volum, **docusat**, **polietilenglicol** în doze mici și **lactuloză**), (2) laxative care produc un scaun moale sau semilichid în 6–12 ore (**bisacodil**, **senna** și **sulfat de magneziu**) și (3) laxative care determină eliminarea unor scaune lichide în 1–6 ore (**purgative saline**, **ulei de ricin** și **polietilenglicoli** [**PEG**] – **electroliți**).
- Alte medicamente utilizate sunt: **lubiprostona**, activator al canalelor de clor; **linaclotida**, agonist de guanilat ciclază C; antagoniști ai receptorilor opioizi (**alvimopan**, **metilnaltrexonă** și **naloxegol**) și agenți serotoninergici.

TABEL 22–2 Tabloul clinic al constipației

Semne și simptome
- Frecvență redusă a scaunelor (<3 scaune/săptămână)
- Scaune tari, reduse cantitativ și uscate
- Dificultate sau durere la defecație
- Senzație de disconfort abdominal sau balonare, evacuare incompletă etc.

Semne și simptome de alarmă
- Hematochezie
- Melenă
- Istoric familial de cancer de colon
- Istoric familial de boală inflamatorie intestinală
- Anemie
- Scădere ponderală
- Anorexie
- Greață și vărsături
- Constipație severă, refractară la tratament
- Prim episod de constipație sau agravarea acesteia la pacienții vârstnici, fără o cauză principală

Examen fizic
- Se examinează rectul pentru determinarea prezenței anomaliilor anatomice (precum fistule, fisuri, hemoroizi, prolaps rectal) sau coborârea planșeului perineal
- Examinare digitală a rectului (tușeu rectal) pentru a verifica prezența impactării fecale, a stenozei anale sau a unei formațiuni rectale

Teste de laborator și explorări funcționale
- Nu este necesară monitorizarea de rutină prin teste de laborator – doar la recomandarea medicului
- Pentru pacienții care prezintă semne și simptome ale unor boli organice se pot efectua teste specifice (de ex., teste ale funcției tiroidiene, electroliți, glicemie, hemoleucogramă completă) pe baza tabloului clinic
- La pacienții cu semne și simptome de alarmă sau atunci când se suspectează o afecțiune structurală, se aleg investigațiile adecvate:
  1. Proctoscopie
  2. Sigmoidoscopie
  3. Colonoscopie
  4. Clismă baritată

- În **Tabelul 22–3** sunt prezentate recomandările privind posologia medicamentelor laxative și purgative.

Recomandări

- Un algoritm de tratament al constipației este prezentat în **Tabelul 22–4.**
- Managementul corect al constipației necesită asocierea terapiei farmacologice și a celei nefarmacologice. În tratamentul de primă intenție sunt preferate laxativele osmotice, alături de creșterea aportului de fibre alimentare sau folosirea suplimentelor cu fibre.
- Frecvent, pacienții sunt încurajați să crească consumul zilnic de lichide și activitatea fizică, precum și să își aloce timp pentru a răspunde nevoii de defecație, deși dovezile privind eficacitatea acestor metode sunt contradictorii.

Laxative emoliente (Docusat)

- **Docusat** este un agent tensioactiv care crește secreția de apă și electroliți în intestin, producând înmuierea materiilor fecale în decurs de 1 până la 3 zile.
- Laxativele emoliente nu au efect în tratarea constipației, ci sunt folosite, în special, pentru prevenirea acesteia. Pot fi utile în situațiile în care ar trebui evitat efortul de defecație

TABEL 22-3 Posologia recomandată pentru laxative și purgative

Substanță medicamentoasă	Doză recomandată
Agenți care determină înmuierea scaunului în 1–3 zile	
Laxative de volum/Laxative osmotice	
Metilceluloză	4–6 g/zi
Policarbofil	4–6 g/zi
Psillium	Variază în funcție de produs
Emoliente	
Docusat de sodiu	50–360 mg/zi
Docusat de calciu	50–360 mg/zi
Docusat de potasiu	100–300 mg/zi
Polietilenglicol 3350	17 g/doză
Lactuloză	15–30 ml, oral
Sorbitol	30–50 g/zi, oral
Agenți care determină scaune moi sau semilichide în 6–12 ore	
Bisacodil	5–15 mg, oral
Senna	Doza variază în funcție de formulare
Sulfat de magneziu (doză mică)	<10 g, oral
Agenți care determină scaune lichide în 1–6 ore	
Citrat de magneziu	18 g 300 ml apă
Hidroxid de magneziu	2,4–4,8 g, oral
Sulfat de magneziu (doză mare)	10–30 g, oral
Fosfați de sodiu	Variază în funcție de sarea utilizată
Bisacodil	10 mg, rectal
Preparate cu polietilenglicoli-electroliți	4 l

(de ex., recuperare după infarct miocardic, boală perianală acută sau după intervenții chirurgicale la nivelul rectului).

- Este puțin probabil ca acești agenți să aibă efect în prevenirea constipației, dacă factorii cauzatori principali (de ex., folosirea medicației opioide în doze mari, patologie necontrolată și aport inadecvat de fibre) nu sunt tratați concomitent.

Lactuloză și sorbitol

- **Lactuloza** nu este, de obicei, recomandată ca tratament de primă intenție în constipație, deoarece costul este crescut și poate determina flatulență, greață și disconfort abdominal sau

TABEL 22-4 Algoritm pentru tratamentul constipației

Diagnostic

1. Tratarea cauzei
2. În lipsa unui diagnostic curent, se alege tratament simptomatic
   - A. Modificări ale dietei cu creșterea aportului alimentar de fibre ± suplimentare (laxative de volum)
   - B. Se adaugă laxative osmotice (de ex., PEG), dacă nu există ameliorare; se încearcă 2–4 săptămâni
   - C. Se adaugă laxative stimulante (de ex., bisacodil), dacă nu există ameliorare sau evacuare în 2 zile
   - D. Se încearcă lubiprostonă sau linaclotidă
   - E. Antagoniști ai receptorilor opioizi, atunci când constipația este indusă de opioide

meteorism. Poate fi indicată ca terapie alternativă în constipația acută, fiind utilă, în special, la pacienții vârstnici.

- **Sorbitolul**, o monozaharidă, a fost recomandat ca tratament de primă intenție în constipația funcțională la pacienții cu funcție cognitivă intactă. Eficacitatea este asemănătoare lactulozei, greața apare mai puțin frecvent și costul este mult mai redus.

Purgative saline

- Purgativele saline conțin ioni cu absorbție sistemică relativ redusă, precum magneziu, sulfat, fosfat și citrat, acționând prin mecanism osmotic, de reținere a apei în tractul GI. Pot fi administrate pe cale orală sau rectală.
- Evacuarea conținutului intestinal se poate produce în câteva ore după administrare orală sau în cel mult o oră după administrare rectală.
- Acești agenți ar trebui folosiți mai ales când este necesară evacuarea rapidă a intestinului, înainte de examinări diagnostice, în cazul intoxicațiilor și în asociere cu unele antihelmintice, pentru eliminarea paraziților intestinali.
- Agenți precum laptele de magneziu (o suspensie de 8% de hidroxid de magneziu) pot fi folosiți ocazional (o dată la câteva săptămâni) pentru a trata constipația la adulții relativ sănătoși.
- Purgativele saline nu ar trebui folosite de rutină în tratamentul constipației. În caz de impactare a materiilor fecale, poate fi utilă administrarea lor sub formă de clismă.

Glicerină

- Este administrată de obicei sub formă de supozitoare și acționează prin efect osmotic la nivelul rectului. Ca în cazul majorității medicamentelor administrate sub formă de supozitoare, debutul acțiunii apare, de obicei, în mai puțin de 30 de minute. Glicerina este considerată un laxativ sigur, deși poate determina ocazional iritații rectale. Poate fi utilizată intermitent în tratamentul constipației, mai ales la copii.

Polietilenglicoli (PEG) - electroliți

- Pot fi utilizate în tratamentul constipației doze mici de soluție PEG (10–30 g sau 17–34 g în 120–240 ml), administrate o dată sau de două ori pe zi. Administrarea zilnică în doză mică (17 g) poate fi sigură și eficace până la 6 luni.

Lubiprostonă și linaclotidă

- **Lubiprostona** (Amitiza) este aprobată pentru administrare la adulți, în constipație cronică idiopatică și SCI în care predomină constipația și este relativ sigură în tratamentul de lungă durată (până la 48 de săptămâni). Se administrează de două ori pe zi capsule a 24 mg, în timpul mesei. Lubiprostona poate determina cefalee, diaree și greață.
- **Linaclotida** (Linzess) este aprobată în tratamentul constipației și al SCI în care predomină constipația, în doze de 145 μg și nu ar trebui folosită în cazul pacienților cu vârsta sub 18 ani.

Antagoniști ai receptorilor opiozi

- Alvimopan este un antagonist selectiv al receptorilor μ GI, utilizat pe termen scurt la pacienții spitalizați, pentru a accelera recuperarea funcției intestinale după rezecția intestinului subțire sau gros. Se administrează capsule de 12 mg cu 30 de minute până la 5 ore înainte de intervenția chirurgicală și apoi 12 mg de două ori pe zi până la 7 zile sau până la externare (maximum 15 doze). Este contraindicată pacienților cărora li se administrează doze terapeutice de opioide pentru mai mult de 7 zile consecutiv, înainte de intervenția chirurgicală.
- Metilnaltrexona este un alt antagonist al receptorilor μ, aprobat pentru constipația indusă de opioide la pacienții cu boală avansată care primesc îngrijire paliativă, sau atunci când răspunsul la terapia cu laxative este insuficient.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 36, „Diarrhea, Constipation, and Irritable Bowel Syndrome", autori Patricia H. Fabel și Kayce M. Shealy, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Diareea

CAPITOLUL 23

- *Diareea* se caracterizează prin creşterea frecvenţei scaunelor şi reducerea consistenţei scaunelor eliminate, comparativ cu obiceiurile normale de defecaţie ale unui individ. Apare adesea ca un simptom al unei boli sistemice. Diareea acută este definită, în mod obişnuit, ca având o durată mai mică de 14 zile, cea persistentă depăşeşte 14 zile, iar diareea cronică, mai mult de 30 de zile. Diareea acută este, în majoritatea cazurilor, determinată de infecţii virale, bacteriene sau cu protozoare şi este, în general, autolimitată.

FIZIOPATOLOGIE

- Diareea apare ca urmare a unui dezechilibru între absorbţia şi secreţia apei şi a electroliţilor şi poate însoţi o afecţiune specifică tractului gastrointestinal (GI) sau o afecţiune localizată în afara tractului GI.
- Se disting patru mecanisme fiziopatologice generale, care perturbă echilibrul hidroelectrolitic, determinând diaree: (1) modificarea transportului ionic activ prin scăderea absorbţiei sodiului sau creşterea secreţiei ionului clorură; (2) modificarea motilităţii intestinale, (3) creşterea osmolarităţii în lumenul intestinal şi (4) creşterea presiunii hidrostatice tisulare. Pe baza acestor mecanisme, diareea este clasificată în patru mari categorii: secretorie, osmotică, exudativă şi cu tranzit intestinal modificat.
- Diareea secretorie apare în cazul în care o substanţă stimulentă (de ex., polipeptidul intestinal vasoactiv [*vasoactive intestinal peptide* – VIP], laxativele sau toxinele bacteriene) creşte secreţia sau scade absorbţia unei cantităţi crescute de apă şi electroliţi.
- Bolile inflamatorii ale tractului GI pot cauza diaree exudativă prin eliminarea în intestin de mucus, proteine sau sânge. În tranzitul intestinal modificat, motilitatea intestinală este alterată prin reducerea timpului de contact în intestinul subţire, golirea prematură a colonului sau hiperproliferarea bacteriană.

TABLOU CLINIC

- Tabloul clinic al diareii este prezentat în **Tabelul 23–1**. Majoritatea episoadelor de diaree acută sunt autolimitate, cu remisiune în cel mult 72 de ore. Cu toate acestea, diareea prelungită sau abundentă creşte riscul de morbiditate şi mortalitate la sugari, copii mici, vârstnici şi la pacienţi debilitaţi.
- Numeroase medicamente, precum antibioticele, dar şi laxativele utilizate în exces pentru scăderea în greutate, pot determina diaree (**Tabelul 23–2**).

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: adaptarea dietei, prevenirea agravării dezechilibrelor hidroelectrolitice şi acido-bazice, ameliorarea simptomatologiei, tratarea cauzelor vindecabile şi gestionarea afecţiunilor secundare asociate cu diaree. La fel ca şi tusea, diareea poate reprezenta un mecanism de apărare al organismului, prin care se elimină substanţe dăunătoare sau patogeni. Atitudinea terapeutică adecvată nu necesită oprirea diareii cu orice preţ. Dacă diareea este secundară altei boli, este necesar controlul acesteia.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

- Intervenţia prioritară în tratamentul diareii o reprezintă adaptarea dietei (**Fig. 23–1** şi **23–2**). Majoritatea clinicienilor recomandă întreruperea consumului alimentelor solide pentru 24 de ore şi evitarea produselor lactate. În cazul copiilor cu diaree acută bacteriană, alimentarea trebuie continuată.
- Dacă sunt prezente vărsături care nu pot fi controlate cu antiemetice, se evită administrarea pe cale orală. Pe măsură ce numărul scaunelor moi se reduce, se poate institui o dietă blândă.

TABEL 23–1 Tabloul clinic al diareii

Generalități

- De obicei, episoadele diareice acute intră în remisiune în 72 de ore de la debut, în timp ce diareea cronică implică puseuri frecvente care durează timp mai îndelungat.

Semne și simptome

- Debut brusc cu greață, vărsături, dureri abdominale, cefalee, febră, frisoane și stare de rău generalizată.
- Scaunele diareice sunt frecvente, dar niciodată cu sânge, iar diareea durează între 12 și 60 de ore.
- Afecțiunile intestinului subțire se caracterizează prin durere intermitentă periombilicală sau în cadranul inferior drept, însoțită de crampe și zgomote intestinale la auscultație.
- Când este prezentă durerea, în cazul diareii masive, aceasta este intensă, de tip colicativ și cu tenesme (eliminarea fecalelor cu efort excesiv, ineficientă și dureroasă). Este localizată în regiunea hipogastrică, în cadranul inferior drept sau stâng sau în zona sacrală.
- În diareea cronică, sunt importante informațiile privind istoricul puseurilor, scădere în greutate, anorexie și oboseală cronică.

Examen fizic

- Pacientul prezintă, de obicei, hiperperistaltism cu borborisme și sensibilitate locală sau generalizată.

Teste de laborator

- Analizele de scaun includ coprocultură, determinarea hemoragiilor oculte, a mucusului, grăsimilor, osmolarității, pH-ului, a concentrației electroliților și mineralelor și culturi bacteriene.
- Kit-urile pentru analiza materiilor fecale sunt utile pentru detecția virusurilor care produc gastroenterite, în special rotavirus.
- Titrul de anticorpi serici prezintă creșteri pe durata a 3 până la 6 zile, dar acest test nu este nici practic și nici specific.
- Ocazional, se determină și volumul zilnic total al scaunelor.
- Vizualizarea directă endoscopică și biopsia de colon permit evaluarea prezenței unor afecțiuni precum colita sau cancerul.
- Investigațiile radiologice sunt utile în afecțiuni neoplazice și inflamatorii.

- Rehidratarea și menținerea echilibrului hidroelectrolitic sunt principalele măsuri terapeutice, până la oprirea diareii. Dacă vărsăturile și deshidratarea nu sunt severe, metoda preferată și mai puțin costisitoare este nutriția enterală. Sunt disponibile pe piață numeroase produse comerciale cu săruri de rehidratare orală (**Tabelul 23–3**).

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

- Medicamentele antidiareice (**Tabelul 23–4**) sunt grupate în mai multe categorii: antipropulsive, adsorbante, antisecretoare, antibiotice, enzime și probiotice. Efectul acestora este, de obicei, simptomatic, nu curativ.
- Opioidele și derivații acestora încetinesc tranzitul conținutului intraluminal sau cresc capacitatea intestinală, prelungind contactul și absorbția. Utilizarea opioidelor este limitată din cauza potențialului adictiv (o îngrijorare reală în cazul utilizării prelungite) și a posibilității de agravare a diareii infecțioase.
- **Loperamida** este frecvent recomandată în tratamentul cazurilor de diaree acută și cronică. Persistența diareii peste 48 de ore după inițierea loperamidei impune evaluare medicală.
- **Difenoxinul**, un derivat difenoxilat înrudit chimic cu meperidina, se asociază cu atropina și are aceleași indicații, precauții și reacții adverse.
- Adsorbantele (precum **caolin-pectina**) sunt utilizate pentru ameliorarea simptomelor (a se vedea **Tabelul 23–4**) și nu au o acțiune specifică; adsorb nutrienți, toxine, medicamente și sucuri digestive. Administrarea concomitentă cu alte medicamente determină reducerea biodisponibilității acestora.

TABEL 23-2 Medicamente care produc diaree

Laxative
Antiacide care conțin magneziu
Antineoplazice
Auranofin (săruri de aur)
Antibiotice
Clindamicină
Tetracicline
Sulfonamide
Orice antibiotic cu spectru larg
Antihipertensive
Rezerpină
Guanetidină
Metildopa
Guanabenz
Guanadrel
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
Colinergice
Betanecol
Neostigmină
Medicamente utilizate în afecțiuni cardiace
Chinidină
Digitalice
Digoxină
Antiinflamatoare nesteroidiene
Misoprostol
Colchicină
Inhibitori ai pompei de protoni
Antagoniști ai receptorilor H_2

- **Subsalicilatul de bismut** este utilizat frecvent în tratamentul și prevenirea diareii (diareea călătorului) și are efect antisecretor, antiinflamator și antibacterian. Subsalicilatul de bismut poate determina efecte toxice dacă se administrează în exces în prevenirea sau tratamentul diareii.
- **Preparatele cu *Lactobacillus*** sunt destinate să refacă microflora colonului. Se presupune că acestea restabilesc funcțiile intestinale și suprimă dezvoltarea microorganismelor patogene.
- Medicamentele anticolinergice, precum **atropina**, blochează tonusul vagal și întârzie tranzitul intestinal. Rolul lor în controlul diareii este discutabil și limitat de reacțiile adverse.
- **Octreotida**, un analog octapeptidic de sinteză al somatostatinei endogene, este prescris pentru tratamentul simptomatic al tumorilor carcinoide sau al altor tumori secretoare de peptide. Dozele utilizate în tratamentul diareii asociate tumorilor carcinoide sunt cuprinse între 100 și 600 µg pe zi, divizate în două până la patru administrări, subcutanat, timp de două săptămâni. Reacțiile adverse determinate de octreotidă sunt litiaza biliară, greața, diareea și durerile abdominale.

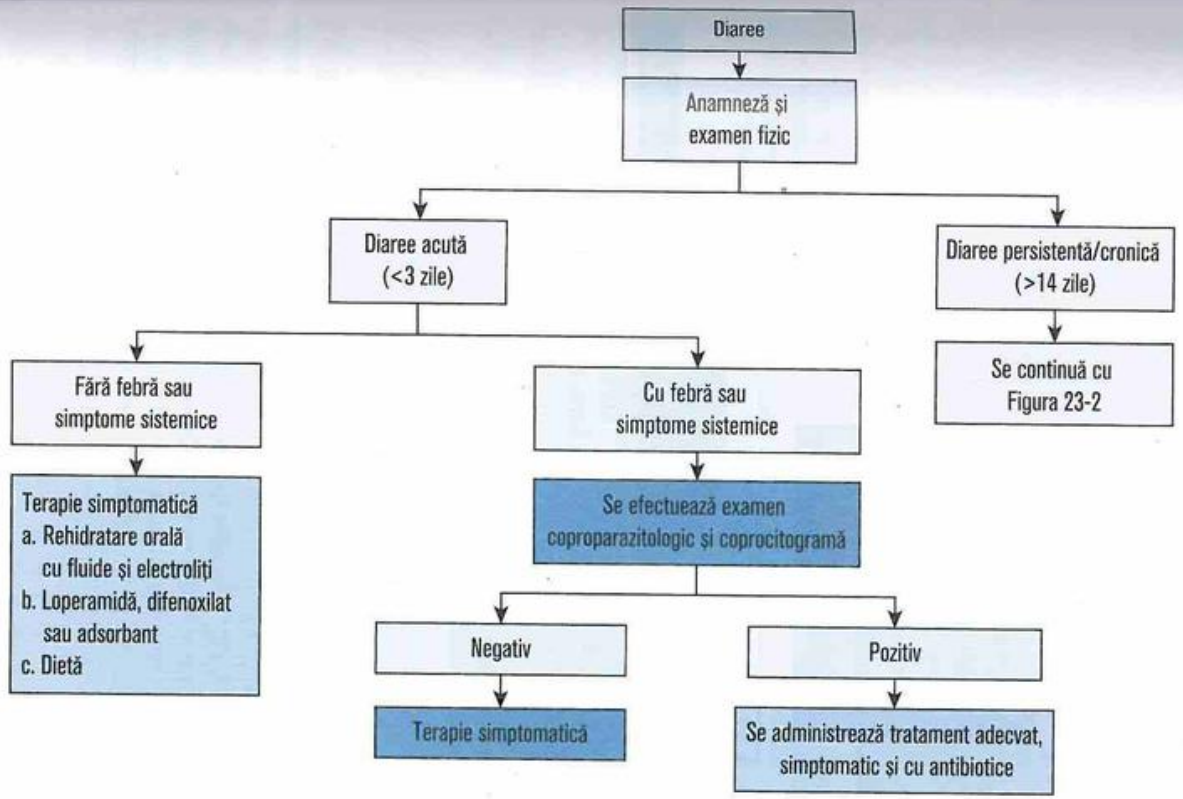


FIGURA 23–1. Recomandări pentru tratamentul diareii acute. Se urmează pașii: (1) Anamneză și examen fizic. (2) Este diareea acută sau cronică? Dacă este diaree cronică, se continuă cu Fig. 23–2. (3) Dacă este diaree acută, se verifică temperatura corporală și/sau existența semnelor și simptomelor sistemice. În caz de boală sistemică (febră, anorexie sau depleție volemică), se verifică dacă există o sursă de infecție. Dacă se confirmă diareea infecțioasă, se administrează antibioticul/antihelminticul corespunzător și terapie simptomatică. Dacă nu se confirmă cauza infecțioasă a diareii, se utilizează doar terapie simptomatică. (4) În absența efectelor sistemice, se utilizează o terapie simptomatică adaptată la severitatea depleției volemice, soluții pentru rehidratare orală sau parenterală, antidiareice (a se vedea **Tabelul 23–4**) și dietă.

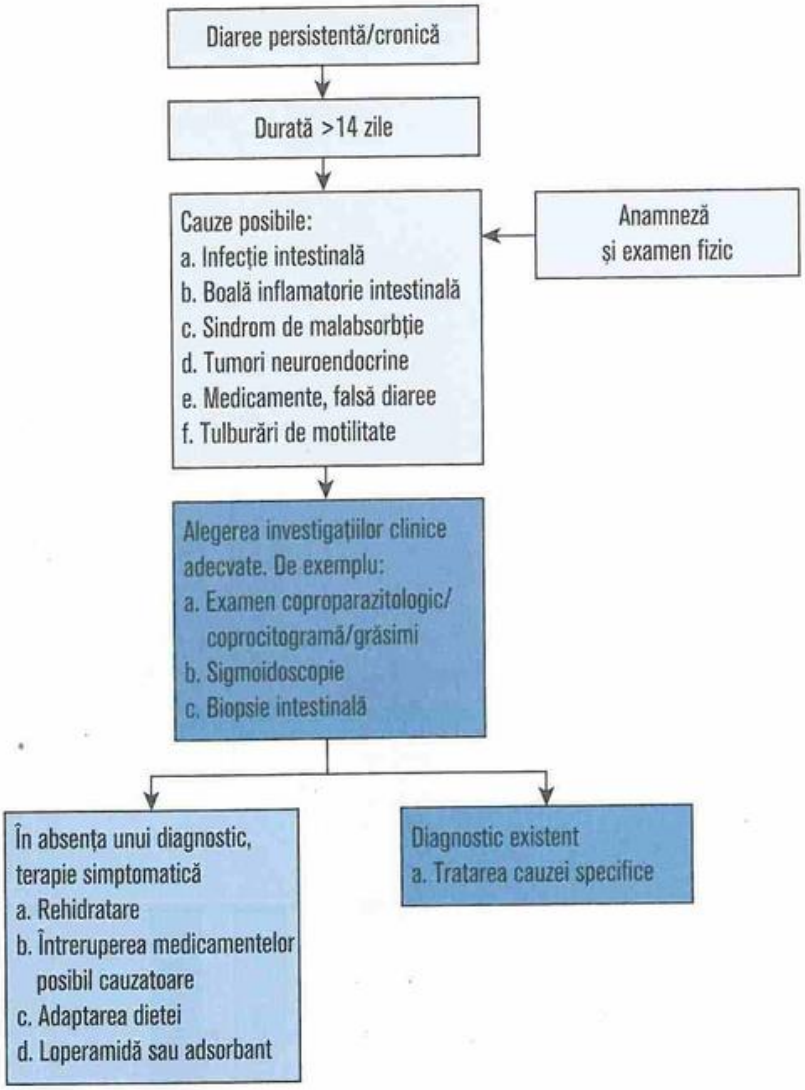


FIGURA 23–2. Recomandări pentru tratamentul diareii cronice. Se urmează pașii: (1) Se efectuează atent anamneza și examenul fizic. (2) Diareea cronică poate să aibă cauze multiple, precum: infecții intestinale (bacteriene sau cu protozoare), boală inflamatorie (boală Crohn sau colită ulcerativă), sindrom de malabsorbție (intoleranță la lactoză), tumori secretante de hormoni (tumori carcinoide intestinale sau tumori secretante de peptid intestinal vasoactiv, medicamente (antiacide), falsă diaree (abuz de laxative) sau tulburări de motilitate (diabet zaharat, sindromul colonului iritabil sau hipertiroidism). (3) Dacă diagnosticul este nesigur, ar trebui recomandate investigații clinice adecvate. (4) Odată diagnosticul pus, planul terapeutic va ținti cauza subiacentă, precum și simptomele diareii. (5) Dacă nu este identificată o cauză specifică, se prescrie terapie simptomatică.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Răspunsul terapeutic se evaluează pe baza simptomelor cheie, a semnelor și testelor de laborator. În general, simptomele organice se ameliorează în 24 până la 72 de ore. Persoanele vârstnice cu boli cronice, precum și sugarii pot necesita spitalizare pentru rehidratare parenterală și monitorizare atentă. Frecvența și caracteristicile scaunelor ar trebui verificate zilnic, împreună cu semnele vitale și îmbunătățirea apetitului.

TABEL 23-3 Soluții de rehidratare orală

	OMS-ORS[a]	Pedialyte[b] (Ross)	CeraLyte (Produse Cera)	Enfalyte (Mead Johnson)
Osmolalitate (mOsm/kg sau mmol/kg)	245	250	220	167
Carbohidrați[b] (g/l)	13,5	25	40[c]	30[c]
Calorii (cal/l [J/l])	65 (272)	100 (418)	160 (670)	126 (527)
Electroliți (mEq/l; mmol/l)				
Sodiu	75	45	50–90	50
Potasiu	20	20	20	25
Clorură	65	35	40–80	45
Citrat	—	30	30	34
Bicarbonat	30	—	—	—
Calciu	—	—	—	—
Magneziu	—	—	—	—
Sulfat	—	—	—	—
Fosfat	—	—	—	—

[a]Soluție de rehidratare orală cu osmolaritate redusă (*reduced osmolarity solution* – ORS) a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).
[b]Carbohidrații sunt reprezentați de glucoză.
[c]Siropul de orez solid este sursă de carbohidrați.

TABEL 23-4 Medicamente antidiareice

	Doză/formă farmaceutică	Doză adult
Antipropulsive		
Difenoxilat	2,5 mg/comprimat 2,5 mg/5 ml	5 mg de patru ori pe zi; a nu se depăși 20 mg/zi
Loperamidă	2 mg/capsulă 2 mg/capsulă	Inițial 4 mg, apoi 2 mg după fiecare scaun moale; a nu se depăși 16 mg/zi
Paregoric	2 mg/5 ml (morfină)	5–10 ml o dată până la de patru ori pe zi
Tinctură de opiu	10 mg/ml (morfină)	0,6 ml de patru ori pe zi
Difenoxin	1 mg/comprimat	Două comprimate, apoi un comprimat după fiecare scaun moale; maximum 8 comprimate pe zi
Adsorbante		
Amestec de caolin-pectină	5,7 g caolin + 130,2 mg pectină/30 ml	30–120 ml după fiecare scaun moale
Policarbofil	500 mg/comprimat	Se mestecă două comprimate de patru ori pe zi sau după fiecare scaun moale; a nu se depăși 12 comprimate pe zi
Attapulgite	750 mg/15 ml 300 mg/7,5 ml 750 mg/comprimat 600 mg/comprimat 300 mg/comprimat	1200–1500 mg după fiecare scaun moale sau la fiecare 2 ore; maximum 9000 mg/zi

(*continuare*)

TABEL 23-4 Medicamente antidiareice (*continuare*)

	Doză/formă farmaceutică	Doză adult
Antisecretoare		
Subsalicilat de bismut	1050 mg/30 ml 262 mg/15 ml 524 mg/15 ml 262 mg/comprimat	2 comprimate sau 30 ml la fiecare 30 minute până la 1 oră, la nevoie, până la 8 doze pe zi
Enzime (lactază)	1250 unități de lactază neutră/4 picături 3300 FCC (*Food Chemical Codex*) unități de lactază per comprimat	3 până la 4 picături administrate cu lapte sau produse lactate
Probiotice *(Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus)*		2 comprimate sau un plic cu granule de trei până la patru ori pe zi, administrate cu lapte, suc sau apă
Octreotidă	0,05 mg/ml 0,1 mg/ml 0,5 mg/ml	Inițial: 50 µg subcutanat O dată sau de două ori pe zi și se ajustează doza progresiv conform recomandărilor, până la 600 µg/zi, divizat în două până la patru doze

- Se monitorizează greutatea corporală, osmolalitatea serică, electroliții serici, hemoleucograma completă, sumarul de urină și culturi (dacă este cazul). În caz de urgență, este esențial să se ia în considerare orice modificare a statusului volemic al pacientului.
- Pacienții cu diaree acută infecțioasă (cu febră, deshidratare și hematochezie și hipotensiune) necesită spitalizare, administrare de soluții de electroliți iv. și tratament empiric cu antibiotice până la obținerea rezultatului antibiogramei. Dacă se intervine rapid, recuperarea se produce, de obicei, în câteva zile.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 36, „Diarrhea, Constipation, and Irritable Bowel Syndrome", autori Patricia H. Fabel și Kayce M. Shealy, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 24

Boala de reflux gastroesofagian

- *Boala de reflux gastroesofagian* (BRGE) se caracterizează printr-un ansamblu de simptome și complicații rezultate în urma refluxului conținutului gastric în esofag, cavitatea bucală (inclusiv laringe) sau în plămâni. Arsurile gastrice episodice sau cele tolerabile nu fac parte din simptomatologia specifică acestei afecțiuni.

FIZIOPATOLOGIE

- În unele cazuri, refluxul gastroesofagian se asociază cu reducerea presiunii sfincterului esofagian inferior (SEI) sau cu disfuncția acestuia. Presiunea redusă a SEI poate fi cauzată de relaxarea spontană tranzitorie, de presiunea intraabdominală crescută tranzitorie sau de atonia SEI. Anumite alimente și medicamente reduc, de asemenea, presiunea la nivelul SEI (**Tabelul 24–1**).
- Alte deficiențe ale mecanismelor de apărare a mucoasei pot favoriza apariția BRGE. Acestea includ modificări anatomice ale esofagului, incapacitatea esofagului de a îndepărta fluidul gastric refluat, rezistența redusă a mucoasei esofagiene la acidul gastric, evacuarea gastrică întârziată sau ineficientă, producția inadecvată de factor de creștere epidermal, precum și reducerea capacității salivei de a neutraliza acidul.
- Esofagita apare în condițiile expunerii repetate a esofagului, pentru perioade îndelungate, la conținutul gastric refluat. Poate evolua până la eroziunea epiteliului scuamos al esofagului (esofagită erozivă).
- Substanțele care determină lezarea esofagului, în timpul refluxului, sunt acidul gastric, pepsina, acizii biliari și enzimele pancreatice. Compoziția și volumul refluatului, precum și durata expunerii sunt principalii factori determinanți ai consecințelor refluxului gastroesofagian.
- Un „buzunar cu acid" se consideră a fi o zonă cu acid netamponat în partea proximală a stomacului, care se acumulează după masă și care poate contribui la simptomele BRGE postprandiale. Pacienții cu BRGE au predispoziție pentru pasajul ascendent al acidului din buzunarul cu acid. Acesta poate fi poziționat și deasupra diafragmei, în cazul pacienților cu hernie hiatală, crescând riscul de reflux.
- Simptomele de reflux și pirozis sunt frecvente în sarcină, prin influențarea hormonală a tonusului SEI și din cauza presiunii intraabdominale crescute, exercitată de uterul mărit.
- Obezitatea este un factor de risc pentru BRGE, din cauza presiunii intraabdominale crescute. Relaxările tranzitorii ale SEI, incompetența SEI, precum și alterarea motilității esofagului pot fi, de asemenea, atribuite obezității.
- Complicațiile refluxului de acid pe termen lung includ esofagita, stricturile esofagiene, esofagul Barrett și adenocarcinomul esofagian.

TABLOU CLINIC

- *BRGE caracterizată prin simptome* (cu sau fără leziuni esofagiene) se manifestă prin pirozis, acesta fiind descris ca o senzație de căldură sau arsură localizată retrosternal, care poate iradia de la nivel abdominal spre gât. Intensitatea durerii variază și poate fi accentuată de activități care agravează refluxul (de ex., poziția culcată sau aplecată a corpului, consumul unei mese bogate în grăsimi). Alte simptome includ hipersalivația, eructațiile și regurgitările. Simptomele de alarmă, care pot semnala prezența complicațiilor, sunt disfagia, odinofagia, sângerările și scăderea ponderală. Absența leziunilor tisulare sau a eroziunilor este cunoscută sub numele de boala de reflux non-erozivă (BRNE).
- *BRGE caracterizată prin leziuni tisulare* (cu sau fără simptome esofagiene) se poate manifesta prin esofagită, stricturi esofagiene, esofag Barrett sau carcinom esofagian. De asemenea, pot fi prezente și simptome de alarmă.
- Simptomele extraesofagiene pot fi tuse cronică, laringită și astm.

TABEL 24–1 Alimente și medicamente care pot agrava simptomele BRGE

Alimente/Băuturi	Medicamente
Presiune redusă a sfincterului esofagian inferior	
Mese bogate în grăsimi	Anticolinergice
Carminative (mentă)	Barbiturice
Ciocolată	Cofeină
Cafea, cola, ceai	Blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice
Usturoi	Dopamină
Ceapă	Estrogen
Ardei iute	Nicotină
Alcool (vin)	Nitrați
	Progesteron
	Tetraciclină
	Teofilină
Agenți iritanți cu acțiune directă asupra mucoasei esofagiene	
Alimente picante	Acid acetilsalicilic
Suc de portocale	Bifosfonați
Suc de roșii	Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)
Cafea	Fier
Fumat	Chinidină
	Clorură de potasiu

DIAGNOSTIC

- Istoricul medical este suficient pentru a diagnostica BRGE în cazul pacienților care prezintă simptome tipice.
- În cazul pacienților care nu răspund la terapie sau care prezintă simptome de alarmă, se realizează teste de diagnostic. Endoscopia digestivă permite evaluarea leziunilor mucoasei și identificarea stricturilor, esofagului Barrett și a altor complicații.
- În anumite situații, pot fi utile monitorizarea pH-ului în condiții ambulatorii, monitorizarea prin pH-metrie cu impedanță, topografia esofagiană de înaltă rezoluție, manometria cu impedanță, precum și testul terapeutic cu un inhibitor al pompei de protoni.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: reducerea sau eliminarea simptomelor, scăderea frecvenței și a duratei refluxului gastroesofagian, vindecarea leziunilor mucoasei și prevenirea apariției complicațiilor.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

- Ținta terapeutică este reprezentată de reducerea acidității conținutului gastric, reducerea volumului gastric disponibil pentru a fi refluat, facilitarea golirii gastrice, creșterea presiunii SEI, favorizarea clearance-ului esofagian și protejarea mucoasei esofagiene.
- Tratamentul este determinat de severitatea bolii și include următoarele:
  - ✓ Modificări ale stilului de viață și automedicație cu antiacide și/sau inhibitoare ale secreției gastrice care se eliberează fără prescripție medicală (**antagoniști ai receptorilor H_2-histaminergici [anti-H_2]** și/sau **inhibitori ai pompei de protoni [IPP]**)
  - ✓ Tratament farmacologic cu inhibitoare ale secreției gastrice în doze care se eliberează cu prescripție medicală
  - ✓ Chirurgie antireflux
- Abordarea inițială depinde parțial de starea pacientului (frecvența simptomelor, gradul de esofagită și prezența complicațiilor). Abordarea „descrescătoare" (step-down) este cel mai des recomandată, aceasta presupunând inițierea tratamentului cu IPP, în defavoarea anti-H2, cu

reducerea dozei până la doza cea mai scăzută care asigură inhibarea secreției gastrice, necesară pentru a controla simptomele (**Tabelul 24–2**).

- Automedicația cu medicamente care se eliberează fără prescripție medicală se recomandă în cazul simptomelor ușoare și intermitente. Pacienții care prezintă simptome frecvente, pe o perioadă mai mare de două săptămâni, ar trebui să se adreseze medicului; acestor pacienți li se administrează tratament empiric cu inhibitoare ale secreției gastrice. În cazurile cu răspuns nesatisfăcător la tratament sau dacă sunt prezente simptome de alarmă (de ex., disfagie) este necesară examinarea endoscopică.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- Modificări ale stilului de viață, în funcție de starea pacientului:
  - ✓ Ridicarea capului patului prin poziționarea unor perne cu înălțime de 15–20 cm. Utilizarea unei perne înclinate antireflux
  - ✓ Scăderea ponderală în cazul pacienților supraponderali sau obezi
  - ✓ Evitarea alimentelor care reduc presiunea SEI (de ex., grăsimi, ciocolată)
  - ✓ Includerea alimentelor bogate în proteine pentru a crește presiunea SEI
  - ✓ Evitarea alimentelor cu efect iritant asupra mucoasei esofagiene (de ex., sucuri de citrice, cafea, piper)
  - ✓ Se vor consuma mese reduse cantitativ și nu imediat înainte de culcare (dacă e posibil, cu cel puțin 3 ore înainte)
  - ✓ Renunțarea la fumat
  - ✓ Evitarea alcoolului
  - ✓ Evitarea purtării hainelor strâmte
  - ✓ Medicamentele iritante ale mucoasei esofagiene, care nu pot fi eliminate din tratament, vor fi administrate în poziție de ortostatism, cu un volum mare de apă sau cu alimente (dacă e cazul).
- Chirurgia antireflux (de ex., fundoplicatura Nissen) ar trebui luată în considerare atunci când nu este de dorit un tratament pe termen lung sau când pacienții prezintă complicații. Chirurgia bariatrică, mai exact bypass-ul gastric Roux-en-Y, ar trebui avută în vedere la pacienții obezi, care sunt dispuși să o accepte.
- Ablația cu radiofrecvență se recomandă în esofagul Barrett cu un grad înalt de displazie și poate fi considerată o opțiune și la pacienții cu grad redus de displazie.
- Un dispozitiv magnetic, aprobat de FDA (*Food and Drug Administration*), cu rol de creștere a tonusului sfincterului esofagian, poate reduce simptomele BRGE; mulți pacienți pot, astfel, renunța la utilizarea IPP. Totuși, există semne de întrebare cu privire la siguranța pe termen lung a acestei metode.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

Antiacide și antiacide în asociere cu acid alginic

- Antiacidele ameliorează rapid simptomele în cazul BRGE ușoare și sunt utilizate frecvent împreună cu inhibitoare ale secreției gastrice. În cazul pacienților care necesită administrarea frecventă, pentru simptome cronice, ar trebui să se utilizeze inhibitoare ale secreției gastrice în doze care se eliberează pe bază de prescripție medicală.
- Unele antiacide sunt disponibile în asociere cu acid alginic, agent care nu are capacitatea de neutralizare a acidității gastrice și care nu crește presiunea SEI, dar care formează un gel vâscos, care flotează la suprafața conținutului gastric. Formează, astfel, o barieră protectoare pentru esofag împotriva conținutului gastric refluat și reduce frecvența episoadelor de reflux. Asocierea de antiacide cu acid alginic poate fi superioară produselor care conțin exclusiv antiacide în ameliorarea simptomelor BRGE, însă nu există dovezi privind vindecarea leziunilor mucoasei, demonstrată endoscopic.
- Antiacidele au durată scurtă de acțiune, necesitând astfel administrare frecventă de-a lungul zilei pentru a asigura neutralizarea continuă a acidului gastric. Prin administrarea antiacidelor după mâncare se poate crește durata de acțiune de la aproximativ o oră la 3 ore; totuși, suprimarea secreției de acid în timpul nopții nu poate fi susținută de dozele de seară. Antiacidele pot cauza constipație sau diaree, în funcție de conținutul de magneziu sau aluminiu. Aceste medicamente

TABEL 24–2 Abordarea terapeutică a BRGE la adulți

Regimul terapeutic recomandat	Denumire comercială	Doză orală	Observații
Simptome intermitente, ușoare (modificări individualizate ale stilului de viață + automedicație cu antiacide și/sau anti-H_2 sau IPP fără prescripție medicală)			
Modificări individualizate ale stilului de viață			Modificările stilului de viață ar trebui adaptate particularităților pacientului.
Automedicație cu antiacide (vârsta ≥12 ani)			
Hidroxid de magneziu/hidroxid de aluminiu cu simeticonă	Maalox	10–20 ml la nevoie sau după mâncare și seara, la culcare	Dacă simptomele nu se ameliorează în urma modificărilor stilului de viață și a administrării medicamentelor fără prescripție medicală timp de 2 săptămâni, pacientul ar trebui să se adreseze medicului; nu se vor depăși 16 linguriță în 24 de ore.
Antiacid/acid alginic	Gaviscon	2–4 comprimate sau 10–20 ml după mâncare și seara, la culcare	Notă: Concentrația de acid alginic diferă de la un produs la altul; eficacitatea crește cu creșterea concentrației de acid alginic.
Carbonat de calciu	Tums	500 mg, 2–4 comprimate la nevoie	
Automedicație cu anti-H_2 fără prescripție medicală (până la două administrări pe zi) (vârsta ≥12 ani)			
Cimetidină	Tagamet HB	200 mg	Dacă simptomele nu se ameliorează în urma modificărilor stilului de viață și a administrării medicamentelor fără prescripție medicală timp de 2 săptămâni, pacientul ar trebui să se adreseze medicului.
Famotidină	Pepcid AC	10–20 mg	
Nizatidină	Axid AR	75 mg	
Ranitidină	Zantac	75–150 mg	
Automedicație (vârsta >18 ani) cu IPP fără prescripție medicală (administrat o dată pe zi)			
Esomeprazol	Nexium 24HR	20 mg	Dacă simptomele nu se ameliorează în urma modificărilor stilului de viață și a administrării medicamentelor fără prescripție medicală timp de 2 săptămâni, pacientul ar trebui să se adreseze medicului.
Lansoprazol	Prevacid 24HR	15 mg	

Omeprazol	*Prilosec OTC*	*20 mg*	
Omeprazol/bicarbonat de sodiu	Zegerid OTC	20 mg/1100 mg	
Tratament simptomatic al BRGE (modificări individualizate ale stilului de viață + anti-H_2 sau IPP cu prescripție medicală)			
Modificări individualizate ale stilului de viață			Modificările stilului de viață ar trebui adaptate particularităților pacientului.
Anti-H_2 cu prescripție medicală (pentru 6–12 săptămâni)			
Cimetidină (utilizare *off-label*)	Tagamet	400 mg de patru ori pe zi sau 800 mg de două ori pe zi	Pentru simptomele obișnuite, se administrează empiric inhibitoare ale secreției gastrice cu prescripție medicală. Dacă simptomele reapar, se ia în considerare tratamentul de întreținere. Notă: Majoritatea pacienților vor avea nevoie de doze standard pentru terapia de întreținere.
Famotidină	Pepcid	20 mg de două ori pe zi	
Nizatidină	Axid	150 mg de două ori pe zi	
Ranitidină	Zantac	150 mg de două ori pe zi	
IPP cu prescripție medicală (pentru 4–8 săptămâni)			
Dexlansoprazol	Dexilant	30 mg o dată pe zi, 4 săptămâni	Pentru simptomele obișnuite, se administrează empiric inhibitoare ale secreției gastrice cu prescripție medicală. Tratamentul pacienților cu simptome moderate până la severe ar trebui inițiat cu IPP. Dacă simptomele reapar, se ia în considerare tratamentul de întreținere.
Esomeprazol	Nexium	20–40 mg o dată pe zi	
Lansoprazol	Prevacid	15 mg o dată pe zi	
Omeprazol	Prilosec	20 mg o dată pe zi	
Omeprazol/bicarbonat de sodiu	Zegerid	20 mg o dată pe zi	
Pantoprazol (*utilizare off-label*)	Protonix	40 mg o dată pe zi	
Rabeprazol	Aciphex	20 mg o dată pe zi	
Simptome intermitente, ușoare (modificări individualizate ale stilului de viață + automedicație cu antiacide și/sau anti-H_2 sau IPP fără prescripție medicală)			
Modificări individualizate ale stilului de viață			Modificările stilului de viață ar trebui adaptate particularităților pacientului.

(*continuare*)

TABEL 24–2 Abordarea terapeutică a BRGE la adulți (*continuare*)

Regimul terapeutic recomandat	Denumire comercială	Doză orală	Observații
IPP (până la două administrări pe zi, pentru maximum 8 săptămâni)			
Dexlansoprazol	Dexilant	60 mg zilnic	În cazul simptomelor extraesofagiene sau de alarmă, este necesară endoscopie cu biopsie pentru a examina mucoasa.
Esomeprazol	Nexium	20–40 mg zilnic	Dacă simptomele se ameliorează, se ia în considerare tratamentul de întreținere. IPP reprezintă cel mai eficient tratament de întreținere pentru pacienții cu simptome extraesofagiene, pentru cei care prezintă complicații sau care au boală erozivă. Se începe cu două administrări pe zi dacă este prezentă durerea retrosternală.
Lansoprazol	Prevacid	30 mg o dată sau de 2 ori pe zi	
Omeprazol	Prilosec	20 mg o dată sau de 2 ori pe zi	
Rabeprazol	Aciphex	20 mg o dată sau de 2 ori pe zi	
Pantoprazol	Protonix	40 mg o dată sau de 2 ori pe zi	Pacienții care nu răspund la tratamentul farmacologic, inclusiv cei cu simptome extraesofagiene persistente, ar trebui evaluați prin manometrie și/sau prin monitorizarea ambulatorie a refluxului.
			Administrarea de două ori pe zi a IPP este considerată utilizare *off-label*.
Anti-H_2 în doze mari (pentru 8–12 săptămâni)			
Cimetidină	Tagamet	400 mg de 4 ori pe zi sau 800 mg de 2 ori pe zi	Dacă este necesară o doză mare de anti-H_2, se poate lua în considerare administrarea de IPP pentru reducerea costului, administrare mai comodă și tolerabilitate crescută.
Famotidină	Pepcid	20–40 mg de 2 ori pe zi	
Nizatidină	Aciphex	150 mg de 2–4 ori pe zi	Administrarea de patru ori pe zi este considerată utilizare *off-label* pentru nizatidină.
Ranitidină	Zantac	150 mg de 4 ori pe zi	
Terapie intervențională			
Chirurgie antireflux			

(anti-H_2, antagoniști ai receptorilor H_2-histaminergici; IPP, inhibitori ai pompei de protoni)

prezintă interacțiuni medicamentoase importante cu tetraciclina, sulfatul de fier, izoniazida, derivații de sulfoniluree și antibioticele chinolonice.

Inhibitori ai pompei de protoni

- IPP (**dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol** și **rabeprazol**) blochează secreția de acid gastric prin inhibarea hidrogen-potasiu adenozin trifosfatazei în celulele parietale gastrice, determinând efecte antisecretoare puternice și de lungă durată.
- IPP ameliorează mai rapid simptomele și prezintă o rată mai mare de vindecare față de anti-H_2 la pacienții cu BRGE de intensitate medie până la severă și ar trebui administrați empiric la pacienții cu simptome severe. Este recomandată administrarea de două ori pe zi la pacienții care nu răspund la tratamentul standard, cu o administrare pe zi.
- Efectele adverse includ cefalee, diaree, constipație și dureri abdominale. La utilizarea de scurtă durată s-a raportat ca reacție adversă pneumonia comunitară. Efecte adverse posibile în urma utilizării pe termen lung sunt infecții intestinale, deficit de vitamina B_{12}, hipomagneziemie și fracturi osoase. IPP pot scădea absorbția **ketoconazolului** și **itraconazolului**, care necesită un mediu acid pentru absorbție. Inhibarea citocromului P450 2C19 (CYP2C19) de către IPP (în special omeprazol) poate reduce eficacitatea clopidogrelului. Nu s-au observat interacțiuni medicamentoase ale lansoprazolului, pantoprazolului sau rabeprazolului cu medicamente metabolizate de CYP2C19, precum diazepamul, warfarina și fenitoina.
- IPP se degradează în mediu acid și, de aceea, sunt formulați sub formă de capsule sau comprimate cu eliberare prelungită. Dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol și omeprazol sunt disponibili sub formă de capsule cu granule având înveliș enterosolubil (sensibile la pH). În cazul pacienților care nu pot înghiți capsulele, conținutul acestora poate fi amestecat în suc de mere sau de portocale. În cazul pacienților alimentați pe sondă nazogastrică, poate fi amestecat conținutul capsulei în soluție de bicarbonat de sodiu 8,4%. Granulele de esomeprazol pot fi dispersate în apă. Esomeprazol, omeprazol și pantoprazol sunt disponibile și sub formă de pulbere pentru suspensie orală cu cedare întârziată, iar lansoprazol, sub formă de comprimate orodispersabile cu eliberare întârziată. Pacienții tratați cu pantoprazol sau rabeprazol ar trebui instruiți să nu zdrobească, să nu mestece și să nu divizeze comprimatele cu eliberare întârziată. Dexlansoprazol este disponibil sub formă de capsule cu eliberare modificată secvențială, care determină două concentrații plasmatice maxime distincte; prima valoare maximă la 1–2 ore de la administrare, iar a doua la 4–5 ore de la administrare.
- **Zegerid®** este un produs care conține omeprazol 20 sau 40 mg și bicarbonat de sodiu, acesta fiind disponibil sub formă de capsule cu cedare imediată sau pulbere pentru suspensie orală. Medicamentul trebuie administrat pe stomacul gol, cu cel puțin o oră înainte de masă. În cazul pacienților adulți alimentați pe sondă nazogastrică, Zegerid poate reprezenta o alternativă la capsulele cu eliberare întârziată, la pulberile pentru suspensii sau la preparatele injectabile iv.
- **Lansoprazol, esomeprazol** și **pantoprazol** sunt disponibile și sub formă de preparate cu administrare iv. pentru pacienții cărora nu li se pot administra medicamente pe cale orală, însă aceste forme farmaceutice nu sunt mai eficiente decât preparatele orale și costul este mult mai mare.
- Administrarea IPP pe cale orală ar trebui să se facă dimineața, cu 30–60 de minute înainte de micul dejun sau de cea mai importantă masă a zilei, pentru o eficacitate maximă, deoarece acești agenți inhibă doar pompele de protoni active. Dexlansoprazol poate fi administrat indiferent de orarul meselor. Dacă se administrează de două ori pe zi, a doua doză de IPP ar trebui luată după aproximativ 10–12 ore de la doza de dimineață și înainte de masă sau de o gustare.

Antagoniști ai receptorilor H_2-histaminergici

- Anti-H_2 **cimetidina, ranitidina, famotidina** și **nizatidina,** administrate în doze fracționate, sunt eficiente în tratarea formelor ușoare spre moderate de BRGE. Anti-H_2 în doze mici, care se eliberează fără prescripție medicală, sau în doze standard administrate de două ori pe zi, pot fi benefice pentru ameliorarea simptomelor BRGE ușoare. La pacienții care nu răspund la dozele standard poate fi prezentă hipersecreție gastrică, fiind necesare doze mai mari (a se vedea **Tabelul 24–2**). Totuși, dacă nu se obține un răspuns adecvat la administrarea de doze standard de anti-H_2, înlocuirea cu un IPP este mai avantajoasă, atât în ceea ce privește eficacitatea, cât și costul. Eficacitatea anti-H_2 în tratamentul BRGE prezintă variabilitate crescută și frecvent suboptimală. Deseori este necesar un tratament pe termen lung.

- Cele mai frecvente reacții adverse sunt cefaleea, oboseala, amețeala și constipația sau diareea. Cimetidina poate inhiba metabolizarea teofilinei, warfarinei, fenitoinei, nifedipinei și a propranololului și a altor medicamente.
- Deoarece anti-H_2 prezintă eficacitate similară, selectarea unuia dintre agenți ar trebui să se bazeze pe diferențele farmacocinetice, de siguranță și de cost.

Agenți prokinetici

- Prokineticele pot fi utilizate ca adjuvante ale inhibitoarelor secreției gastrice, în cazul pacienților care prezintă tulburări de motilitate (de ex., disfuncția SEI, reducerea clearance-ului esofagian, golirea gastrică întârziată). Totuși, eficacitatea acestora este inferioară și prezintă efecte adverse.
- **Metoclopramida**, un antagonist dopaminergic, crește presiunea SEI, efect dependent de doză, și accelerează golirea gastrică. Cu toate acestea, nu îmbunătățește clearance-ul esofagian. Metoclopramida ameliorează simptomele în cazul unor pacienți, dar nu există dovezi cu privire la vindecarea mucoasei, confirmată endoscopic. Reacțiile adverse comune includ somnolența, agitația, oboseala, amețeala, slăbiciunea, depresia, diareea și erupțiile cutanate. În plus, efectele extrapiramidale, diskinezia tardivă și alte efecte la nivel SNC îi limitează utilizarea.
- **Betanecol** prezintă importanță redusă din cauza reacțiilor adverse (de ex., retenție urinară, disconfort abdominal, greață, hiperemie cutanată).

Protectoare ale mucoasei

- **Sucralfatul** este o sare de aluminiu neabsorbabilă a octasulfatului de zaharoză. Are o importanță redusă în tratamentul BRGE, dar poate fi util în tratamentul esofagitei cauzate de radiații și al BRGE asociată cu reflux biliar sau non-acid.

Terapie combinată

- Terapia combinată cu un inhibitor al secreției gastrice și un agent prokinetic sau un protector al mucoasei pare a fi rațională, dar datele care să susțină această opțiune terapeutică sunt limitate. Această abordare nu este recomandată decât în cazul unei BRGE cu disfuncție motorie gastrică. Asocierea de omeprazol-bicarbonat de sodiu cu cedare imediată la un IPP administrat o dată pe zi poate reprezenta o alternativă pentru ameliorarea simptomelor nocturne ale BRGE.

Terapie de întreținere

- Deoarece recidivele BRGE după întreruperea terapiei sunt frecvente, poate fi necesar un tratament de întreținere. Se ia în considerare terapia pe termen lung, pentru prevenirea complicațiilor și a deteriorării funcției esofagiene, la pacienții care prezintă recidive după întreruperea tratamentului sau după reducerea dozelor, inclusiv pacienții cu esofag Barrett, stricturi sau esofagită erozivă.
- Majoritatea pacienților necesită doze standard pentru a preveni recidivele. IPP sunt medicamentele de elecție pentru tratamentul de întreținere al esofagitei sau simptomelor moderate spre severe. Dozele uzuale sunt omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, rabeprazol 20 mg sau esomeprazol 20 mg, administrate o dată pe zi. În cazul pacienților cu simptome ușoare pot fi eficiente doze reduse de IPP sau regimuri care presupun administrarea medicamentului o dată la două zile. Anti-H2 pot fi utilizate în tratament de întreținere la pacienții cu forme ușoare de BRGE.
- Terapia discontinuă „la cerere", care presupune administrarea de IPP doar când pacienții prezintă simptome, poate fi eficientă în cazul pacienților cu BRGE endoscopic negativă.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Se recomandă monitorizarea frecvenței și a severității simptomelor BRGE și educarea pacienților cu privire la simptomele care sugerează prezența complicațiilor ce necesită evaluare medicală imediată, precum disfagia. Se evaluează pacienții cu simptome persistente pentru a determina prezența stricturilor sau a altor complicații.
- Se recomandă monitorizarea pacienților în vederea identificării efectelor adverse și a prezenței simptomelor extraesofagiene, cum ar fi laringita, astmul sau durerile toracice. Aceste simptome necesită investigații suplimentare.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 32, „Gastroesophageal Reflux Disease", autori Dianne B. May, Michael Thiman și Satish Rao, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 25

Hepatitele virale

- *Hepatitele virale* sunt cauzate de virusurile hepatotrope cu importanță clinică, responsabile pentru hepatita A (VHA), hepatita B (VHB), hepatita delta, hepatita C (VHC) și hepatita E.

HEPATITA A

- VHA produce, de obicei, o boală autolimitată și o infecție virală acută, cu o rată scăzută de mortalitate și conferă imunitate pe viață.
- Infecția cu VHA apare, în primul rând, prin transmitere directă interumană pe calea fecal-orală sau prin ingestia de alimente sau apă contaminate. Incidența hepatitei A se corelează direct proporțional cu statusul socio-economic scăzut, condițiile igienico-sanitare precare și supraaglomerarea. Rata infectării cu VHA a crescut la indivizii cu călătorii internaționale frecvente, la utilizatorii de droguri injectabile și la bărbații homosexuali.
- Boala prezintă trei faze: incubația (în medie 28 de zile, interval 15–50 de zile), hepatita acută (în general, durează 2 luni) și convalescența. La aproape toți pacienții, vindecarea survine în 6 luni de la infectare, la majoritatea, însă, în aproximativ 2 luni. Hepatita A nu se cronicizează.
- Tabloul clinic al hepatitei A este prezentat în **Tabelul 25–1**. Copiii mai mici de 6 ani sunt, de obicei, asimptomatici.
- Diagnosticul infecției acute cu VHA se bazează pe criterii clinice, ca apariția bruscă a oboselii, durere abdominală, pierderea apetitului, greață și vomă intermitente, icter sau creșterea nivelului transaminazelor serice, precum și pe testarea serologică a anticorpilor anti-VHA de tip IgM.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: vindecarea completă, incluzând reducerea complicațiilor, normalizarea funcțiilor ficatului și reducerea infecțiozității și transmiterii. Nu există tratament specific pentru hepatita A. Managementul infecției cu VHA este în principal suportiv. Utilizarea corticosteroizilor nu este recomandată.

PROFILAXIE

- Răspândirea VHA poate fi cel mai eficient controlată prin evitarea expunerii. Cele mai importante măsuri pentru a evita expunerea includ spălarea corectă a mâinilor și bune practici de igienă personală.
- Strategia actuală de vaccinare în Statele Unite prevede vaccinarea tuturor copiilor la vârsta de 1 an. Grupurile populaționale care necesită vaccinare împotriva VHA sunt prezentate în **Tabelul 25–2**.
- În Statele Unite sunt autorizate, în prezent, trei vaccinuri cu virusuri inactivate: Havrix, Vaqta și Twinrix. Posologia aprobată este prezentată în **Tabelul 25–3**. Prima doză asigură o rată a seroconversiei de minimum 94%.
- Ig (imunoglobulinele) sunt utilizate în cazurile în care este necesară profilaxie pre- sau post-expunere la infecția cu VHA, la indivizii pentru care vaccinarea nu reprezintă o opțiune. Eficiența este maximă dacă se administrează în timpul perioadei de incubație a infecției. Se administrează doză unică de Ig de 0,02 ml/kg, intramuscular, pentru profilaxie post-expunere sau pre-expunere pe termen scurt (≤5 luni). Pentru perioade lungi se utilizează o doză unică de 0,06 ml/kg. Poate fi administrat împreună cu Ig și vaccinul împotriva VHA.
- În cazul persoanelor recent expuse la VHA și care nu au fost vaccinate anterior, Ig este indicată:
  - ✓ Pacienților cu vârsta sub 12 luni sau peste 40 de ani, celor care sunt imunocompromiși, celor care prezintă afecțiuni hepatice cronice sau suferă de afecțiuni subiacente sau celor cărora vaccinul le este contraindicat.
- Reacțiile adverse frecvente la vaccin includ sensibilitate și căldură la locul de injectare, cefalee, stare generală alterată și durere.

TABEL 25–1 Tabloul clinic al hepatitei A acute

Semne și simptome

- Faza preicterică se caracterizează prin simptome nespecifice pseudo-gripale precum anorexie, greață, oboseală și stare generală alterată.
- Faza acută a bolii debutează brusc cu anorexie, greață, vomă, stare generală alterată, febră, cefalee și durere în cadranul abdominal superior drept.
- Faza icterică este, în general, însoțită de urină închisă la culoare, scaune deschise la culoare și agravarea simptomelor sistemice.
- Pruritul reprezintă frecvent un simptom major la pacienții icterici.

Examen fizic

- Icter vizibil la nivelul sclerelor, tegumentelor și al secrețiilor
- Pierdere ușoară în greutate, de 2–5 kg
- Hepatomegalie

Teste de laborator

- Anti-VHA-Ig M pozitiv
- Creșteri ușoare ale bilirubinei serice, γ-globulinei și transaminazelor hepatice (ALT și AST) cu valori aproximativ duble față de cele normale în faza acută anicterică.
- Creșteri ale fosfatazei alcaline, γ-glutamil transferazei și bilirubinei totale la pacienții cu boală colestatică.

(ALT, alanin-aminotransferaza; AST, aspartat-aminotransferaza; VHA, virusul hepatitei A; Ig, imunoglobuline)

HEPATITA B

- VHB este cauza principală a hepatitei cronice, a cirozei și a carcinomului hepatocelular.
- Transmiterea VHB se face pe cale sexuală, parenterală sau perinatală. În Statele Unite, transmiterea se produce predominant prin contact sexual sau prin utilizarea drogurilor injectabile. Călătoriile peste hotare sunt, de asemenea, un factor de risc important.
- Pacienții cu niveluri detectabile de AgHBs (antigenul de suprafață al hepatitei B) pentru mai mult de 6 luni prezintă hepatită B cronică. Aceștia pot dezvolta complicații ale cirozei decompensate incluzând insuficiența hepatică și hipertensiunea portală, ciroza compensată evoluând la ciroză decompensată într-un interval de 5 ani. VHB reprezintă un factor de risc pentru carcinomul hepatocelular.

TABEL 25–2 Recomandări de vaccinare în cazul hepatitei virale A

Toți copiii la vârsta de 1 an.
Copii și adolescenți între 2 și 18 ani, care trăiesc în state sau comunități unde a fost implementată vaccinarea de rutină din cauza incidenței crescute a bolii.
Persoane care călătoresc sau lucrează în țări cu endemicitate mare sau moderată a infecției.[a]
BSB.
Utilizatori de droguri ilegale.
Persoane cu risc ocupațional de infectare (de ex., persoanele care intră în contact cu VHA în laboratoare de cercetare sau cu primate infectate cu VHA).
Persoane cu tulburări ale factorilor de coagulare.
Persoane cu afecțiuni hepatice cronice.
Toate persoanele nevaccinate anterior, care vor intra în contact direct (de ex., membrii familiei care locuiesc în casă sau bona) cu un copil adoptat ce provine dintr-o țară cu nivel mediu sau ridicat de endemicitate, în primele 60 de zile de la sosirea acestuia.

(VHA, virusul hepatitei A; BSB, bărbați care au relații sexuale cu alți bărbați)
[a]Persoanele care călătoresc în Canada, Europa de Vest, Japonia, Australia sau Noua Zeelandă nu prezintă un risc mai mare de infectare comparativ cu cele care se află în Statele Unite. Toți ceilalți călători ar trebui evaluați pentru riscul de infecție cu VHA.
De la Centrul de Control și Prevenție a Bolilor (Centers for Disease Control and Prevention)

TABEL 25-3 Posologia vaccinurilor împotriva hepatitei A

Vaccin	Vârsta (ani)	Doza de antigen hepatitic A	Nr. de doze	Schema
HAVRIX	1–18	720 unități ELISA	2	0, 6–12 luni
	≥19	1 440 unități ELISA	2	0, 6–12 luni
VAQTA	1–18	25 unități	2	0, 6–18 luni
	≥19	50 unități	2	0, 6–18 luni
TWINRIX[a]	≥18	720 unități ELISA	3	0, 1, 6 luni
	≥18 (program accelerat)	720 unități ELISA	4	0, 7 zile, 21–30 zile, +12 luni

(ELISA, test de imunoabsorbție enzimatică [*enzyme-linked immunosorbent assay*])
[a]Vaccin combinat hepatitic A și hepatitic B, conține și 20 µg antigen de suprafață al hepatitei B și necesită trei doze.
De la Centrul de Control și Prevenție a Bolilor (Centers for Disease Control and Prevention)

- Fazele evolutive ale hepatitei B cronice și caracteristicile acestora sunt redate în **Tabelul 25-4**.
- Interpretarea rezultatelor testării serologice a markerilor pentru VHB este prezentată în **Tabelul 25-5**.
- Tabloul clinic al infecției cronice cu VHB este prezentat în **Tabelul 25-6**.

PROFILAXIE

- Profilaxia hepatitei B poate fi obținută prin vaccinare (vaccin împotriva VHB) sau prin imunitate pasivă în cazurile de post-expunere la Ig VHB, care asigură imunitate pasivă temporară.
- Scopul imunizării împotriva hepatitelor virale este prevenția pe termen scurt a viremiei, care poate conduce la transmiterea infecției, boala propriu-zisă și cronicizarea infecției cu VHB.
- Categoriile de persoane cărora li se recomandă vaccinarea împotriva VHB sunt prezentate în **Tabelul 25-7**.
- Reacțiile adverse ale vaccinurilor includ sensibilitate la locul injectării, cefalee, oboseală, iritabilitate și febră.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: vizează supresia replicării VHB și prevenția progresiei bolii la ciroză și carcinom hepatocelular. Clearance-ul AgHBs devine un obiectiv din ce în ce mai important al terapiei.
- Tratamentul este necesar pentru anumiți pacienți cu hepatită B cronică. Recomandările pentru terapie iau în considerare vârsta pacientului, valorile serice ale ADN VHB și ALT, evidențele

TABEL 25-4 Caracteristici ale fazelor infecției cronice cu virusul hepatitic B

Stare	Prezența AgHBe	Nivelul ALT	ADN VHB UI/ml[a]	Altele
Imun tolerant	+	LN	>20 000	
Imun activ	+	Mare	>2 000	
Control imun	–	LN	<2 000	Anti-HBe +
Imun tardiv	–	Mare	>20 000	Anti-HBe +
Reactivare	±	Mare	>20 000	Asociat cu stări sau terapii imunosupresive

(ALT, alanin-aminotransferaza; ADN, acid dezoxiribonucleic; AgHBe, antigenul e al hepatitei virale B; VHB, virusul hepatitei B; LN, în limite normale)
[a]Factorul de conversie de la UI/ml la UI/l este 1 000.

TABEL 25–5 Interpretarea testelor serologice în hepatita virală B

Teste	Rezultat	Interpretare
AgHBs Anti-HBc Anti-HBs	(–) (–) (–)	Susceptibil
AgHBs Anti-HBc Anti-HBs	(–) (+) (+)	Imun datorită infecției naturale
AgHBs Anti-HBc Anti-HBs	(–) (c) (+)	Imun datorită vaccinării (valid doar dacă testul este realizat la 1–2 luni după a treia doză de vaccin)
AgHBs Anti-HBc IgM anti-HBc Anti-HBs	(+) (+) (+) (–)	Infecție acută
AgHBs Anti-HBc IgM anti-HBc Anti-HBs	(+) (+) (–) (–)	Infecție cronică
AgHBs Anti-HBc Anti-HBs	(–) (+) (–)	Patru interpretări posibile: 1. Convalescență după infecția acută 2. Infecție în antecedente și testul nu este suficient de sensibil să detecteze nivelul scăzut de HBs din ser. 3. Susceptibil cu rezultat fals-pozitv al anti-HBc 4. Poate prezenta nivel nedetectabil de AgHBs în ser și infecție cronică.

(HBc, nucleul virusului hepatitei B [*hepatitis B core*]; HBs, suprafața virusului hepatitei B [*heptatitis B surface*]; AgHBs, antigenul de suprafață al hepatitei B; IgM, imunoglobulina M)

[De la Centrul de Control și Prevenție a Bolilor (Centers for Disease Control and Prevention). Serologia hepatitei B. http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/Bserology.htm)]

histologice și progresia clinică a bolii. Un algoritm de tratament propus în cazul hepatitei B cronice pentru pacienții fără ciroză și pentru cei cu ciroză este prezentat în **Fig. 25–1**, respectiv **Fig. 25–2**.

- Toți pacienții cu hepatită B cronică ar trebui consiliați pentru prevenirea transmiterii infecției, evitării consumului de alcool și imunizării împotriva VHA.
- Agenții imunomodulatori aprobați ca terapie de primă linie sunt interferon **(IFN)-alfa** și **IFN-alfa pegilat (peg)**. Agenții antivirali **lamivudină**, **telbivudină**, **adefovir**, **entecavir** și **tenofovir** sunt aprobați ca terapie de primă linie pentru hepatita B cronică.
- În cazul pacienților AgHBe-pozitivi se recomandă tratament până la atingerea seroconversiei AgHBe și scăderea încărcării virale VHB la nivelurile nedetectabile și încă 6 luni de tratament suplimentar. La pacienții AgHBe-negativi, tratamentul ar trebui continuat până la dispariția AgHBs.

HEPATITA C

- VHC este cel mai comun patogen sanguin și cel mai des dobândit prin utilizarea drogurilor injectabile. Screeningul pentru hepatita C este recomandat în grupurile cu risc ridicat de infecție (**Tabelul 25–8**). Ar trebui testați toți indivizii născuți între 1945 și 1965.
- Transmiterea se poate produce prin contact sexual, hemodializă sau prin expunere domestică, ocupațională sau perinatală.
- În cazul a până la 85% dintre pacienți, infecția acută cu VHC conduce la infecție cronică, definită prin ARN VHC detectabil timp de 6 luni sau mai mult.

TABEL 25–6 Tabloul clinic al hepatitei B cronice[a]

Semne și simptome
- Fatigabilitate ușoară, anxietate, anorexie și stare generală alterată
- Ascita, icterul, sângerările variceale și encefalopatia hepatică pot apărea ca urmare a decompensării hepatice
- Encefalopatia hepatică este asociată cu hiperexcitabilitate, afectarea gândirii, confuzie, obnubilare și, eventual, comă
- Vărsături și convulsii

Examen fizic
- Sclere, tegumente și secreții icterice
- Zgomote intestinale reduse, circumferință abdominală crescută și semnul valului pozitiv
- Asterixis
- Telangiectazii

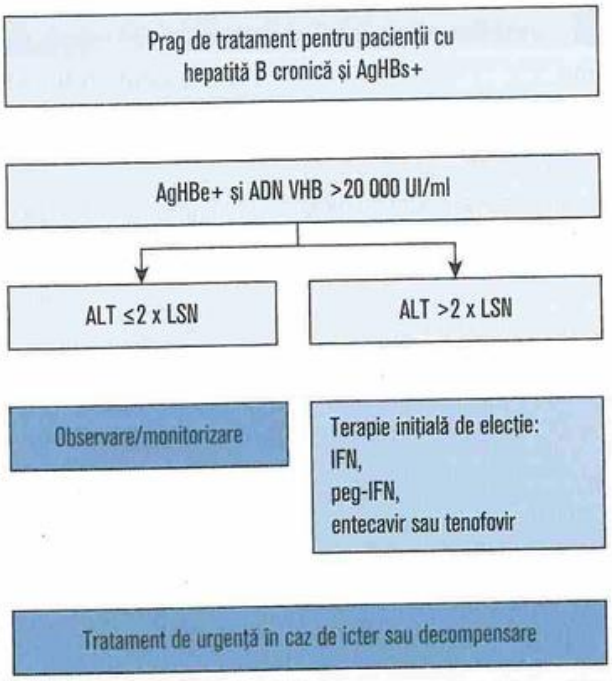
Teste de laborator
- Prezența AgHBs >6 luni
- Creșteri intermitente ale transaminazelor hepatice (ALT și AST) și ADN VHB >20 000 UI/ml (>20 × 10^6 UI/l)
- Biopsie hepatică pentru clasificare patologică în hepatita cronică persistentă, hepatita cronică activă sau ciroză

(ALT, alanin-aminotransferaza; AST, aspartat-aminotransferaza; ADN, acid dezoxiribonucleic; AgHBs, antigenul de suprafață al hepatitei B; VHB, virusul hepatitei B)
[a]Hepatita B cronică poate fi prezentă chiar fără ca toate semnele, simptomele și rezultatele examenului fizic menționate să fie prezente.

TABEL 25–7 Recomandări de vaccinare în hepatita virală B

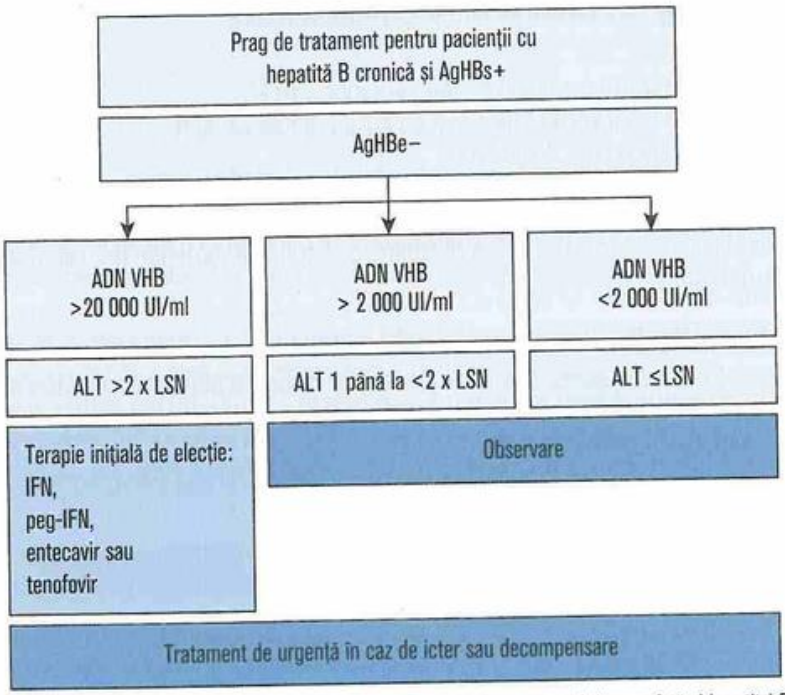
Sugari
Adolescenți incluzând toți copiii nevaccinați anterior <19 ani
Toți adulții nevaccinați cu vârsta între 19 și 59 ani cu diabet zaharat
Toți adulții nevaccinați cu risc de infectare
Toți adulții nevaccinați care doresc să fie vaccinați (nu este necesară prezența unui factor de risc specific)
Bărbați și femei cu istoric de alte BTS și persoane cu istoric de parteneri sexuali multipli (>1 partener/6 luni)
BSB
UDI în prezent sau recent
Persoane care locuiesc în aceeași casă sau partenerii sexuali ai persoanelor cu hepatita B cronică și persoane care lucrează în domeniul sanitar cu expunere ocupațională la sânge
Rezidenții și angajații instituțiilor pentru persoane cu dizabilități
Persoane care călătoresc peste hotare, în regiuni cu nivel ridicat sau intermediar (prevalența AgHBs ≤2%) de infecție endemică cu VHB.
Pacienți la care se administrează concentrate de factori de coagulare
Pacienți ai clinicilor pentru BTS
Pacienți cu HIV/pacienți care fac testare HIV
Pacienți ai clinicilor pentru prevenția și tratamentul abuzului de droguri
Deținuți
Pacienți cu dializă cronică/cu BRT, inclusiv pacienți cu predializă, dializă peritoneală și dializă la domiciliu
Persoane cu afecțiuni hepatice cronice

(AgHBs, antigenul de suprafață al hepatitei B; VHB, virusul hepatitei B; HIV, virusul imunodeficienței umane [*human immunodeficiency virus*]; BRT, boală renală terminală; UDI, utilizatori ai drogurilor injectabile; BSB, bărbați care au contact sexual cu alți bărbați; BTS, boli cu transmitere sexuală)



(ALT, alanin-aminotransferaza; AgHBe, antigenul e al virusului hepatitei B; AgHBs, antigenul de suprafață al hepatitei B; VHB, virusul hepatitei B; ADN, acid dezoxiribonucleic; IFN, interferon; peg-IFN, interferon pegilat; concentrația ADN VHB >20 000 UI/ml este echivalentă cu >20 × 10^5 UI/l, LSN, limita superioară a valorilor normale)

FIGURA 25–1. Algoritm propus pentru managementul hepatitei B cronice, pe baza recomandărilor Asociației Americane pentru Studiul Afecțiunilor Hepatice *(American Association for the Study of Liver Disease)*. (Adaptat după *Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guidelines: Chronic hepatitis B: Update 2009. Hepatology 2009;50:661–662.*)



(ALT, alanin-aminotransferaza; AgHBe, antigenul e al virusului hepatitei B; AgHBs, antigenul de suprafață al hepatitei B; VHB, virusul hepatitei B; ADN, acid dezoxiribonucleic; IFN, interferon; peg-IFN, interferon pegilat; concentrația ADN VHB >20 000, >2 000 și ≤2 000 UI/ml este echivalentă cu >20 × 10^5, >2 × 10^5 și, respectiv, ≤2 × 10^5 UI/l, LSN, limita superioară a valorilor normale)

FIGURA 25–2. Algoritm propus pentru managementul hepatitei B cronice cu ciroză, pe baza recomandărilor Asociației Americane pentru Studiul Afecțiunilor Hepatice *(American Association for the Study of Liver Disease)*. (Adaptat după *Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guidelines: Chronic hepatitis B: Update 2009. Hepatology 2009;50:661–662.*)

TABEL 25-8 Recomandări pentru screeningul hepatitei C

Toți indivizii născuți între 1945 și 1965
Consumatori de droguri injectabile, în prezent sau în antecedente
Coinfecția cu HIV
Persoane la care s-au realizat transfuzii de sânge sau transplant de organe înainte de 1992
Persoane la care s-au administrat factori de coagulare înainte de 1987
Pacienți care au făcut hemodializă
Pacienți cu nivel ALT crescut inexplicabil sau cu semne de afectare hepatică
Expunere a personalului medical sau din domeniul sănătății publice ca urmare a înțepării accidentale cu ace contaminate sau prin contactul mucoaselor cu sânge pozitiv VHC.
Copii născuți de mame VHC-pozitive
Parteneri sexuali ai pacienților VHC-pozitivi

(ALT, alanin-aminotransferaza; VHC, virusul hepatitei C; HIV, virusul imunodeficienței umane) *[human immunodeficiency virus]*)

- Pacienții cu hepatită C acută sunt frecvent asimptomatici și nediagnosticați. O treime dintre adulți vor prezenta simptome ușoare și nespecifice, incluzând oboseală persistentă. Simptomele adiționale includ durere în cadranul drept superior, greață sau apetit redus.
- Ciroza produsă de VHC este asociată cu risc de 30% de evoluție la boală hepatică terminală în următorii 10 ani, precum și cu risc de 1–2% pe an de dezvoltare a carcinomului hepatocelular.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: eradicarea infecției cu VHC, împiedicând astfel cronicizarea acesteia și apariția sechelelor.
- Cu toate că tratamentul hepatitei C este recomandat la toate persoanele infectate cu VHC, pentru pacienții cu fibroză avansată, ciroză compensată, transplant hepatic și infecție extrahepatică severă cu VHC se recomandă instituirea de urgență a tratamentului.
- Regimurile de tratament recomandate în hepatita C sunt prezentate în **Tabelul 25-9**.

TABEL 25-9 Regimuri de tratament recomandate de AASLD/IDSA pentru pacienții cu hepatită C, fără tratament anterior (în ordinea dovezilor, apoi alfabetic)

Genotipul VHC	Fără ciroză	Ciroză compensată (CTP Clasa A)
1a	Elbasvir/Grazoprevir × 12 săpt.[a] Ledipasvir/Sofosbuvir × 12 săpt. Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir și ribavirină × 12 săpt. Simeprevir + Sofosbuvir × 12 săpt. Sofosbuvir/Velpatasvir × 12 săpt. Daclatasvir + Sofosbuvir × 12 săpt.	Elbasvir/Grazoprevir × 12 săpt.[a] Ledipasvir/Sofosbuvir × 12 săpt. Sofosbuvir/Velpatasvir × 12 săpt.
1b	Elbasvir/Grazoprevir × 12 săpt. Ledipasvir/Sofosbuvir × 12 săpt. Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir și ribavirină × 12 săpt. Simeprevir + Sofosbuvir × 12 săpt. Sofosbuvir/Velpatasvir × 12 săpt. Daclatasvir + Sofosbuvir × 12 săpt.	Elbasvir/Grazoprevir × 12 săpt. Ledipasvir/Sofosbuvir × 12 săpt. Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir și ribavirină × 12 săpt. Sofosbuvir/Velpatasvir × 12 săpt.
2	Sofosbuvir/Velpatasvir × 12 săpt.	Sofosbuvir/Velpatasvir × 12 săpt.
3	Daclatasvir + Sofosbuvir × 12 săpt. Sofosbuvir/Velpatasvir × 12 săpt.	Sofosbuvir/Velpatasvir × 12 săpt. Daclatasvir + Sofosbuvir × 12 săpt.

(CTP, Child Turcotte Pugh)
[a]Fără rezistență NS5A detectată; Se recomandă testarea rezistenței înaintea începerii tratamentului.
AASLD/IDSA, Asociația Americană pentru Studiul Afecțiunilor Hepatice/Societatea Americană pentru Boli Infecțioase *[American Association for the Study of Liver Diseases/Infectious Disease Society of America]*

- Ghidurile actuale sugerează o durată a terapiei de 12 sau 24 de săptămâni, în funcție de genotipul și subtipul VHC (1a vs. 1b). Necesitatea administrării concomitente a ribavirinei variază. La pacienții cu tratament anterior, la care tratamentul cu peg-IFN și ribavirină a fost ineficient, precum și la cei cu ciroză, poate fi necesară fie o durată mai lungă a tratamentului, fie administrarea concomitentă de ribavirină.
- Aderența la terapie este crucială în obținerea rezultatelor, în special la pacienții infectați cu genotipul 1.

✓ Toți pacienții cu hepatită C cronică ar trebui vaccinați împotriva VHA și VHB.

PREVENȚIE

- În prezent nu este disponibil un vaccin împotriva VHC.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 40, „Viral Hepatitis", autor Paulina Deming, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 26

Boala inflamatorie intestinală

- Există două forme de *boală inflamatorie intestinală* (BII) idiopatică: colita ulcerativă (CU), cu manifestare inflamatorie a mucoasei limitată la colon și rect, și boala Crohn (BC), inflamație transmurală a mucoasei gastrointestinale (GI), care poate apărea pe toată lungimea tractului gastrointestinal. Etiologia ambelor boli este necunoscută, dar pot avea mecanism patogenic comun.

ETIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

- Factorii implicați în originea BII includ agenți infecțioși, factori genetici, de mediu și sistemul imunitar. O altă cauză sugerată este prezența bacteriilor pro-inflamatoare în tractul gastrointestinal, fenomen cunoscut sub numele de disbioză. Anumiți markeri și locusi genetici au fost identificați cu o frecvență mai mare a apariției la pacienții cu BII. Răspunsul inflamator la acești pacienți poate indica o reglare anormală la răspunsul imun normal sau o reacție autoimună la antigenii proprii.
- Activitatea limfocitelor Th1 este exagerată în BC și creșterea interferonului γ în mucoasa intestinală și a producției de IL-12 sunt manifestări ale răspunsului imun în BC. În cazul CU este crescută activitatea limfocitelor Th2 (cu secreție excesivă de IL-13). Factorul de necroză tumorală α (TNF-α) este o citokină pro-inflamatoare cu rol esențial, prezentă în mucoasa și lumenul intestinal la pacienții cu BC și CU.
- Anticorpii citoplasmatici perinucleari antineutrofilici prezintă niveluri crescute în cazul pacienților cu BC și mai reduse în cazul celor cu CU.
- Fumatul pare să aibă un rol protector pentru CU, dar este asociat cu creșterea incidenței BC. Utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) poate favoriza apariția bolii sau acutizarea acesteia.
- Diferențele majore între CU și BC sunt reprezentate de localizarea anatomică și gradul de penetrare al leziunilor în profunzimea peretelui intestinal. Se consideră că, totuși, cele două boli au fiziopatologie comună, un număr redus de pacienți prezentând caracteristici ale ambelor (**Tabelul 26–1**).

COLITA ULCERATIVĂ

- Manifestările CU sunt limitate la colon și rect, afectând, în primul rând, mucoasa și submucoasa. Leziunile primare apar la nivelul criptelor Lieberkühn, formând abcese.
- Complicațiile locale (implicând colonul) apar la majoritatea pacienților cu CU. Complicațiile relativ minore includ hemoroizi, fisuri anale și abcese perirectale.
- O complicație majoră este reprezentată de megacolonul toxic, afecțiune severă, care apare la 7,9% dintre pacienții cu CU internați în spital. Pacienții cu megacolon toxic prezintă, de obicei, febră crescută, tahicardie, distensie abdominală, leucocitoză și un colon dilatat.
- Riscul de cancer colo-rectal este mai mare la pacienții cu CU comparativ cu populația generală.
- Pacienții cu CU pot prezenta complicații hepatobiliare, incluzând steatoză hepatică, pericolangită, hepatită cronică activă, ciroză, colangită sclerozantă, colarginocarcinom și litiază biliară.
- Artrita apare în mod obișnuit la pacienții cu BII și este de obicei asimptomatică și migratoare. Artrita afectează, de obicei, una sau mai multe articulații mari: genunchi, șold, glezne, încheietura mâinii sau coate.
- La anumiți pacienți pot să apară complicații oculare (irite, episclerite, conjunctivite). Leziunile pielii și ale mucoaselor asociate cu BII includ eritemul nodos, pyoderma gangrenosum, stomatita aftoasă, sindromul Sweet.

BOALA CROHN

- Boala Crohn este un proces inflamator transmural. Afectează cel mai frecvent ileonul terminal, dar se poate manifesta la orice nivel al tractului gastrointestinal. La majoritatea pacienților este afectat și colonul. Frecvent, afectarea este discontinuă, diferitele segmente afectate fiind separate prin zone de mucoasă neafectată.

TABEL 26–1 Comparație între caracteristicile clinice și patologice ale bolii Crohn și ale colitei ulcerative

Caracteristici	Boala Crohn	Colita ulcerativă
Clinic		
Stare de rău general, febră	Frecvente	Rare
Sângerare rectală	Frecventă	Frecventă
Sensibilitate abdominală	Frecventă	Poate fi prezentă
Masă abdominală palpabilă	Frecventă	Absentă
Durere abdominală	Frecventă	Rară
Fistule la nivelul peretelui abdominal și interne	Frecvente	Absente
Distribuție	Discontinuă	Continuă
Stomatită aftoasă	Frecventă	Rară
Patologic		
Afectare a rectului	Rară	Frecventă
Afectare a ileonului	Foarte frecventă	Rară
Stricturi	Frecvente	Rare
Fistule	Frecvente	Rare
Afectare transmurală	Frecventă	Rară
Abcese criptice	Rare	Foarte frecvente
Granuloame	Frecvente	Rare
Ulcerații liniare	Frecvente	Rare
Mucoasă nodulară cu aspect de „pietre de pavaj"	Frecventă	Absentă

- Complicațiile bolii Crohn pot implica tractul intestinal sau pot avea localizare extraintestinală. Stricturile intestinului subțire cu obstrucție consecutivă reprezintă complicații care pot necesita intervenție chirurgicală. Formarea fistulelor este mai frecventă decât în CU.
- Complicațiile sistemice ale BC sunt frecvente și similare celor observate în cazul CU. Artrita, iritele, leziunile cutanate și afectarea hepatică sunt asociate frecvent BC.
- Deficitul nutrițional este frecvent în BC (scădere ponderală, anemie feriprivă, deficit de vitamina B_{12}, de acid folic, hipoalbuminemie, hipopotasemie și osteomalacie).

TABLOU CLINIC

COLITA ULCERATIVĂ

- Manifestările colitei ulcerative variază în limite largi, de la crampe abdominale ușoare și scaune frecvente, de volum redus, până la diaree profuză (**Tabelul 26–2**). Într-un număr mare de cazuri, boala afectează mucoasa rectului (proctită).
- Majoritatea pacienților care prezintă colită ulcerativă prezintă acutizări ale bolii, care alternează cu perioade asimptomatice.
- Forma ușoară, care afectează 2/3 dintre pacienți, se caracterizează printr-un număr de până la 4 scaune pe zi, cu sau fără sânge, fără manifestări sistemice și cu valoare normală a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH).
- Pacienții cu boală moderată prezintă peste 4 scaune pe zi, dar cu afectare sistemică minimă.
- În cazul pacienților cu boală severă, manifestările digestive includ peste 6 scaune pe zi cu sânge, fiind prezente și manifestări extradigestive: febră, tahicardie, anemie sau VSH >30 (8,3 μm/s). În boala fulminantă sunt prezente mai mult de 10 scaune pe zi cu rectoragie continuă, mucus și puroi, sensibilitate abdominală, dilatarea colonului și necesitatea transfuziei.

TABEL 26-2 Tablou clinic al colitei ulcerative

Semne și simptome
- Crampe abdominale
- Scaune dese, frecvent cu sânge
- Scădere ponderală
- Febră și tahicardie în boala severă
- Vedere încețoșată, durere oculară și fotofobie
- Artrită
- Noduli subcutanați proeminenți, roșii, sensibili, cu dimensiuni variabile de la 1 cm la câțiva cm.

Examen fizic
- Pot fi prezenți hemoroizi, fisuri anale sau abcese perianale
- Irită, uveită, episclerită și conjunctivită
- Manifestări cutaneo-mucoase, de tipul eritemului nodos, pioderma gangrenosum sau ulcerațiilor aftoase

Teste de laborator
- Hematocrit/hemoglobină scăzute
- Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) sau proteina C-reactivă (PCR) crescute
- Leucocitoză și hipoalbuminemie în boala severă
- Anticorpi citoplasmatici perinucleari antineutrofilici (pANCA) pozitivi

BOALA CROHN

- Ca și în cazul colitei ulcerative, simptomatologia bolii Crohn este variabilă (**Tabelul 26-3**). Pacientul poate prezenta diaree și durere abdominală, leziuni perianale sau perirectale.
- Evoluția bolii Crohn se caracterizează prin perioade de remisiune și exacerbare. Unii pacienți pot fi asimptomatici pe durata mai multor ani, în timp ce alții, deși aflați sub tratament, prezintă simptome cronice.
- Pentru a evalua răspunsul la tratament și instalarea remisiunii pot fi utilizate Scorul CDAI (*Crohn Disease Activity Index*) și indexul Harvey Bradshaw. Concentrația serică a proteinei C- reactive este un indicator al activității bolii.

TABEL 26-3 Tablou clinic al bolii Crohn

Semne și simptome
- Stare generală alterată și febră
- Durere abdominală
- Scaune frecvente
- Hematochezie
- Fistule
- Scădere ponderală și malnutriție
- Artrită

Examen fizic
- Masă abdominală palpabilă și sensibilitate
- Fisuri sau fistule perianale

Teste de laborator
- Leucocitoză, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteina C-reactivă (PCR) crescute
- Anticorpi anti-*Saccharomyces cerevisiae* pozitivi (ASCA)

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: reducerea procesului inflamator acut, a complicațiilor prezente (de ex., fistule sau abcese), ameliorarea manifestărilor sistemice (de ex., artrita), menținerea remisiunii sau intervenție chirurgicală paliativă.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- Până la 85% dintre pacienții cu BC prezintă malnutriție protein-energetică și sunt subponderali.
- Nevoile nutriționale ale majorității pacienților pot fi asigurate în mod adecvat prin suplimentare enterală. Nutriția parenterală este rezervată, în general, pentru pacienții la care nutriția enterală a eșuat sau prezintă contraindicații la aceasta, de exemplu perforație intestinală, vărsături prelungite, sindrom de intestin scurt sau stenoză intestinală severă.
- Probioticele au fost eficace în inducerea și menținerea remisiunii CU, dar datele nu sunt concludente.
- Colectomia poate fi necesară în cazul pacienților cu CU necontrolată cu terapie medicamentoasă maximală sau când sunt prezente complicații: perforație a colonului, megacolon toxic, hemoragie necontrolată, stricturi.
- Spre deosebire de CU, în BC indicațiile chirurgicale nu sunt bine stabilite, iar intervenția chirurgicală este rezervată, de obicei, pentru complicațiile bolii. Rata de recurență a BC după terapia chirurgicală este crescută.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

- Clasele principale de medicamente utilizate în tratamentul BII sunt **aminosalicilații**, **glucocorticoizii**, imunosupresoare (**azatioprină**, **mercaptopurină**, **ciclosporină** și **metotrexat**), antimicrobiene (**metronidazol** și **ciprofloxacină**), inhibitori ai factorului de necroză tumorală-α (TNF-α) (anticorpi anti-TNF-α) și inhibitori ai adeziunii și migrării leucocitelor (**natalizumab** și **vedolizumab**).
- **Sulfasalazina** este constituită dintr-o sulfonamidă (sulfapiridină) și mesalazină (*mesalamine*, acid 5-aminosalicilic). Produsele cu mesalazină sunt prezentate în **Tabelul 26–4**.
- Corticosteroizii și hormonul adrenocorticotrop sunt folosiți pe scară largă în tratamentul CU și BC, în formele moderat-severe. Prednisona este folosită cel mai frecvent. Imunosupresoarele, azatioprina și mercaptopurina (metabolit al azatioprinei) sunt utilizate în tratamentul pe termen lung al BII. În general, sunt considerate medicamente de rezervă pentru cazurile de ineficacitate sau de rezistență la mesalazină sau pentru cele corticodependente. Ciclosporina, administrată în perfuzie continuă, este eficace pe termen scurt în tratamentul CU acută severă.
- Metotrexatul administrat în doze de 15–25 mg intramuscular sau subcutanat, o dată pe săptămână, este util în tratamentul de inducție și de menținere a remisiunii BC și poate reduce necesarul de corticosteroizi.
- Agenții antimicrobieni, în special metronidazolul și ciprofloxacina, sunt frecvent utilizați pentru controlul BC, mai ales când sunt prezente manifestări perineale sau fistule.
- Infliximab este un anticorp anti-TNF, utilizat în formele active moderat-severe ale BC și CU, precum și cazurile corticodependente sau cu fistulizare, în tratamentul de inducție și de menținere a remisiunii. Adalimumab este un anticorp anti-TNF- α complet umanizat, recomandat pentru pacienții cu BC sau CU moderat-severe, cu tratament anterior cu infliximab și cu pierderea răspunsului. Natalizumab și vedolizumab sunt inhibitori ai adeziunii și migrării leucocitelor, folosiți la pacienții cu BC care nu răspund la alte terapii medicamentoase.

Colita ulcerativă

BOALĂ UȘOARĂ SPRE MODERATĂ

- Pentru majoritatea pacienților cu CU activă ușoară și moderată tratamentul poate fi urmat în ambulatoriu, administrându-se mesalazină pe cale orală sau topică (rectală) (**Fig. 26–1**). În cazul administrării pe cale orală, pentru a asigura controlul procesului inflamator activ, sunt necesare, de obicei, 4–6 g/zi de sulfasalazină. Terapia cu sulfasalazină ar trebui instituită cu o doză de 500 mg/zi și creșterea acesteia, la interval de câteva zile, până la 4 g/zi sau la doza maximă tolerată.
- Mesalazina și derivații, administrați pe cale orală (**Tabelul 26–4**), reprezintă o alternativă terapeutică la sulfasalazină, fiind mai bine tolerați în tratamentul CU.

BOALĂ MODERATĂ SPRE SEVERĂ

- Corticosteroizii pot fi utilizați în tratamentul CU moderată spre severă sau în cazurile care nu răspund la dozele maxime de mesalazină administrată oral și topic. La adulți, doza de **prednisonă** recomandată este de 40–60 mg/zi, pe cale orală.

TABEL 26-4 Medicamente utilizate în tratamentul bolii inflamatorii intestinale

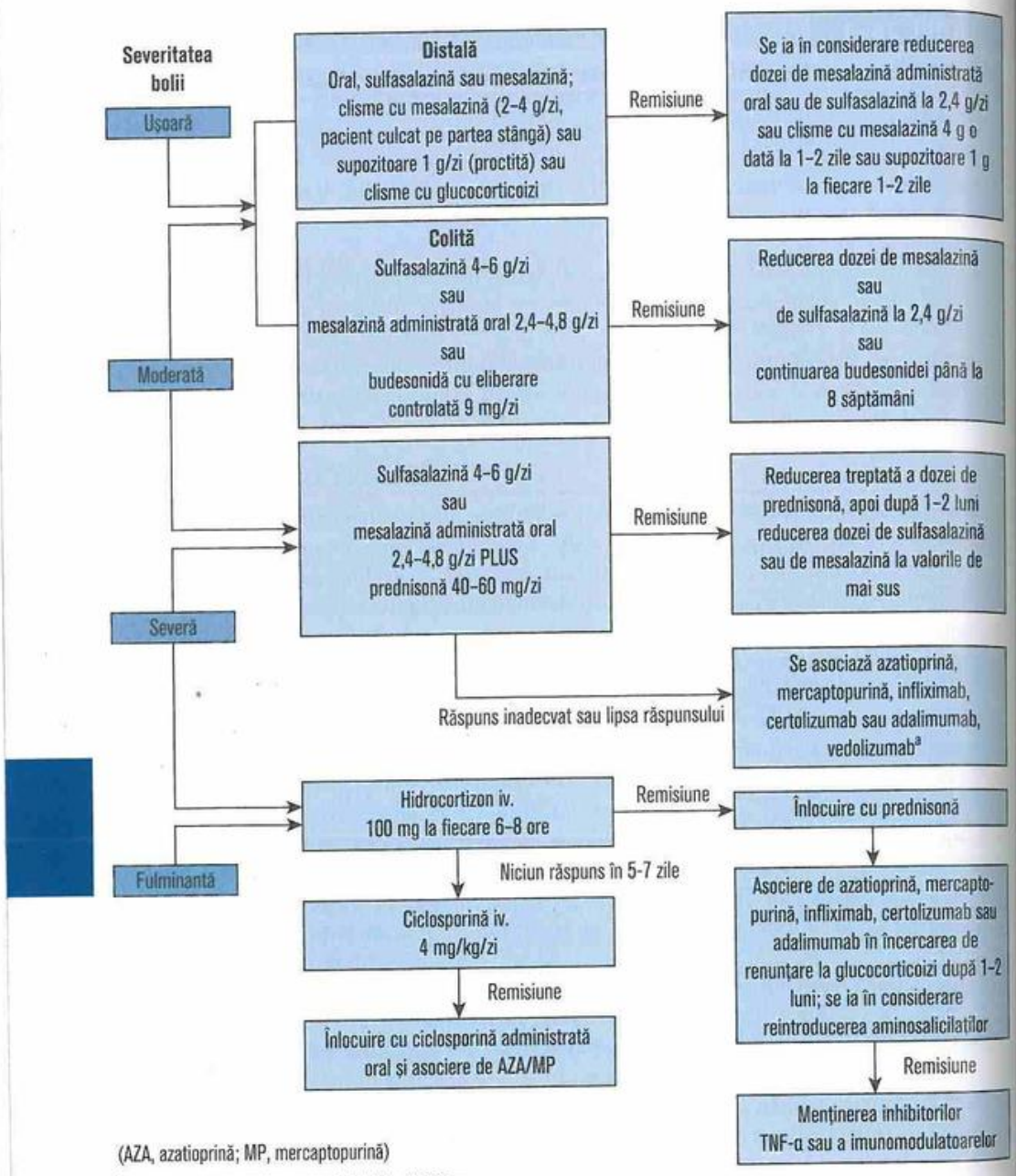
Medicament	Denumire comercială	Doză inițială	Doze uzuale
Sulfasalazină	Azulfidine	500 mg–1 g	4–6 g/zi
	Azulfidine EN	500 mg–1 g	4–6 g/zi
Mesalazină supozitoare	Rowasa	1 g	1 g zilnic până la 3 administrări pe săptămână
Mesalazină clismă	Canasa	4 g	4 g zilnic până la 3 administrări pe săptămână
Mesalazină (oral)	Asacol HD	1,6 g/zi	2,8–4,8 g/zi
	Apriso	1,5 g/zi	1,5 g/zi în doză unică zilnic
	Lialda	1,2–2,4 g/zi	1,2–4,8 g/zi în doză unică zilnic
	Pentasa	2 g/zi	2–4 g/zi
	Delzicol	1,2 g/zi	2,4–4,8 g/zi
Olsalazină	Dipentum	1,5 g/zi	1,5–3 g/zi
Balsalazidă	Colazal	2,25 g/zi	2,25–6,75 g/zi
Azatioprină	Imuran, Azasan	50–100 mg	1–2,5 mg/kg/zi
Ciclosporină	Gengraf	2–4 mg/kg/zi iv.	2–4 mg/kg/zi iv.
	Neoral, Sandimmune	2–8 mg/kg/zi oral	
Mercaptopurină	Purinethol	50–100 mg	1–2,5 mg/kg/zi
Metotrexat	Medicament generic injectabil im.	15–25 mg im. săptămânal	15–25 mg im. săptămânal
Adalimumab	Humira	160 mg sc. prima zi	80 mg sc. ziua a doua (15 zile), apoi 40 mg la fiecare 2 săptămâni
Certolizumab	Cimzia	400 mg sc.	400 mg sc. săpt. 2 și 4, iar apoi 400 mg sc. lunar
Infliximab	Remicade	5 mg/kg iv.	5 mg/kg săpt. 2 și 6, 5–10 mg/kg la fiecare 8 săpt.
Natalizumab	Tysabri	300 mg iv.	300 mg iv. la fiecare 4 săpt.
Budesonidă	Enterocort EC, Uceris	9 mg	6–9 mg zilnic
Vedolizumab	Entyvio	300 mg iv.	300 mg iv. săpt. 2 și 6 și apoi la fiecare 8 săpt.
Golimumab	Simponi	200 mg sc.	100 mg sc. săpt. 2 și 4

(sc., subcutanat; im., intramuscular; iv., intravenos)

- Inhibitorii TNF-α reprezintă o opțiune pentru pacienții cu boală moderată spre severă, refractară la tratamentul cu aminosalicilați, corticosteorizi sau alte imunosupresoare.

BOALĂ SEVERĂ SAU REFRACTARĂ

- Pacienții cu colită severă necontrolată sau cu simptome debilitante necesită spitalizare pentru un management eficient al bolii. Majoritatea medicamentelor sunt administrate parenteral.
- Terapia de primă linie este reprezentată de hidrocortizon în doză de 300 mg/zi iv. divizată în 3 administrări sau metilprednisolonă 60 mg o dată/zi. Un tratament cu corticosteroizi este



(AZA, azatioprină; MP, mercaptopurină)

[a]Poate fi considerat alternativă la inhibitorii TNF-α.

FIGURA 26–1. Abordarea terapeutică în colita ulcerativă

justificat pentru majoritatea pacienților, înaintea colectomiei, cu excepția cazurilor în care starea este gravă sau se deteriorează rapid.

- La pacienții care nu răspund la tratamentul parenteral cu corticosteorizi, administrați timp de 3–7 zile, se poate administra ciclosporină sau infliximab. Ciclosporina, administrată în doza uzuală de 2–4 mg/zi în perfuzie iv. continuă, poate amâna necesitatea colectomiei.

MENȚINEREA REMISIUNII

- Odată atinsă remisiunea bolii active, obiectivul terapiei îl reprezintă menținerea remisiunii.
- Medicamente eficace în terapia de menținere sunt sulfasalazina, mesalazina și balsalazida, administrate pe cale orală. Doza optimă pentru prevenirea recurențelor este de 2–2,4 g/zi mesalazină sau echivalent, pentru care s-a raportat o rată de recurență la 6–12 luni de 40%.
- Corticosteroizii nu sunt eficace în menținerea remisiunii în CU și nu se utilizează. Odată atinsă remisiunea (2–4 săptămâni), se recomandă reducerea treptată și întreruperea corticosteroizilor.

Boala Crohn

FORMA ACTIVĂ A BOLII

- Mesalazina și derivații nu au demonstrat eficacitate semnificativă în BC, dar sunt frecvent utilizați în terapia inițială a BC ușoare și moderate, datorită profilului de siguranță favorabil.
- Derivații de mesalazină (de ex., **Pentasa**), care eliberează mesalazina în intestinul subțire, pot fi mai eficienți decât sulfasalazina în boala cu localizare la nivelul ileonului.
- **Corticosteroizii** administrați oral, cum ar fi prednisona 40–60 mg/zi, sunt, în general, considerați terapia de primă linie și sunt frecvent utilizați în tratamentul bolii Crohn moderat-severe. Budesonida (Entocort), în doze de 9 mg/zi, poate fi considerată o opțiune de primă linie pentru pacienții cu boală ușoară și moderată, localizată la nivelul ileonului sau al colonului ascendent.
- Metronidazolul administrat oral, în doză de 10–20 mg/kg/zi, fracționată, poate fi util, mai ales în cazurile cu afectare a colonului sau a ileonului și a colonului, cu boală perineală sau care nu răspund la sulfasalazină.
- Azatioprina și mercaptopurina nu sunt recomandate pentru inducerea remisiunii în BC moderată spre severă; sunt eficiente, totuși, pentru menținerea remisiunii induse cu corticosteroizi, utilizarea lor fiind, în general, limitată la cazurile cu răspuns inadecvat la terapia standard sau în cele cortico-dependente. Răspunsul clinic la azatioprină și mercaptopurină poate fi corelat cu concentrația metabolitului 6-tioguanina (TGN) în sângele integral. Concentrații de TGN mai mari de 230–260 pmol/8 × 10^8 eritrocite sunt considerate eficace, dar această metodă de monitorizare nu este utilizată de rutină, iar în anumite locuri nu este disponibilă.
- Pacienții cu deficit de tiopurin-S-metiltransferază (TMPT) prezintă un risc crescut de supresie a măduvei osoase în urma tratamentului cu azatioprină și mercaptopurină. Pentru ajustarea posologiei, se recomandă determinarea de TMPT sau a genotipului TMPT.
- Metotrexatul, în doze de 15–25 mg, administrat sub formă de injecție săptămânală, poate fi eficace pentru inducția remisiunii BC și pentru reducerea necesarului de corticosteroizi. Riscurile asociate tratamentului sunt supresia măduvei osoase, hepatotoxicitate și toxicitate pulmonară.
- Inhibitorii de TNF-α prezintă eficacitatea cea mai ridicată și sunt medicamentele preferate în managementul BC moderat-severe. Toți reprezentanții clasei au eficacitate similară, cu excepția golimumabului, care nu este aprobat pentru tratamentul BC în SUA. Utilizarea inhibitorilor TNF-α în asociere cu tiopurinele a devenit rapid abordarea preferată în BC moderat-severă.
- Antagoniștii integrinei sunt considerați opțiuni pentru cazurile care nu răspund la corticosteroizi sau la inhibitorii de TNF-α.

MENȚINEREA REMISIUNII

- Prevenirea recurențelor este mai dificilă în cazul BC față de CU. Sulfasalazina și mesalazina, administrate oral, sunt eficiente în prevenirea acutizării BC aflată în remisiune (**Fig. 26–2**).
- Corticosteroizii cu efect sistemic sau budesonida nu sunt folosiți în prevenirea recurențelor BC; nu par să influențeze evoluția bolii pe termen lung. Budesonida poate fi luată în considerare în tratamentul de menținere a remisiunii, pe o durată de până la un an, în special la pacienții care au devenit dependenți de corticosteroizi, pentru care trecerea la budesonidă poate reprezenta o opțiune.
- Azatioprina și mercaptopurina sunt eficiente în menținerea remisiunii în BC. Există puține dovezi care susțin eficacitatea metotrexatului în menținerea remisiunii în BC.

COMPLICAȚII

Megacolon toxic

- Tratamentul recomandat în caz de megacolon toxic include măsuri generale pentru menținerea funcțiilor vitale, intervenție chirurgicală precoce și antimicrobiene.
- În caz de deshidratare, este necesară administrarea promptă de lichide și electroliți. De asemenea, se impune transfuzie de sânge în cazuri de rectoragie semnificativă.
- Pentru reducerea inflamației acute, ar trebui să se administreze corticosteroizi în doze mari iv. (hidrocortizon 100 mg la fiecare 8 ore).
- Terapia profilactică, în caz de perforație, presupune administrare de antibiotice cu spectru larg, active asupra bacililor gram-negativi și asupra bacteriilor intestinale anaerobe.

Manifestări sistemice

- În cazul prezenței artritei, acidul acetilsalicilic și alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) au eficacitate similară corticosteroizilor. Există, însă, riscul ca AINS să exacerbeze BII subiacentă și pot favoriza sângerările GI.
- Anemia secundară pierderilor de sânge la nivelul tractului GI poate beneficia de tratament cu sulfat feros, pe cale orală. Pot fi necesare, de asemenea, vitamina B_{12} sau acidul folic.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- A se vedea **Tabelul 26–5** pentru recomandări privind monitorizarea.
- Pacienții care utilizează sulfasalazină necesită tratament suplimentar cu acid folic, pe cale orală, deoarece sulfasalazina inhibă absorbția acidului folic.
- Evaluarea succesului terapiei BII se bazează pe: acuzele raportate de pacient, semnele și simptomele prezente, examinări medicale (incluzând endoscopia), antecedente și examen fizic, teste de laborator specifice și evaluarea calității vieții.
- Pentru a permite evaluarea obiectivă a răspunsului terapeutic, au fost elaborate scale sau indici de evaluare a bolii. Activitatea BC este evaluată, mai ales în studii clinice, utilizând scorul CDAI (*Crohn Disease Activity Index*). Acesta integrează opt criterii: (1) numărul de scaune în ultimele 7 zile, (2) evaluarea intensității durerii abdominale în ultimele 7 zile, (3) evaluarea stării generale în ultimele 7 zile, (4) utilizarea antidiareicelor, (5) greutatea corporală, (6) hematocritul, (7) prezența unei formațiuni abdominale palpabile, (8) sumar al simptomelor prezente în ultimele 7 zile. Aceste criterii pot fi luate în considerare pentru evaluarea eficacității regimului terapeutic. Scorul PCDAI (*Perianal CD Activity Index*) este utilizat în cazul BC perianale.
- Și în cazul CU au fost dezvoltate instrumente de evaluare standardizate. Criteriile pe care se bazează aceste scale includ: (1) frecvența scaunelor, (2) prezența sângelui în scaun, (3) aspectul mucoasei (endoscopic) și (4) evaluarea globală efectuată de medic pe baza examenului fizic, a endoscopiei și a testelor de laborator.

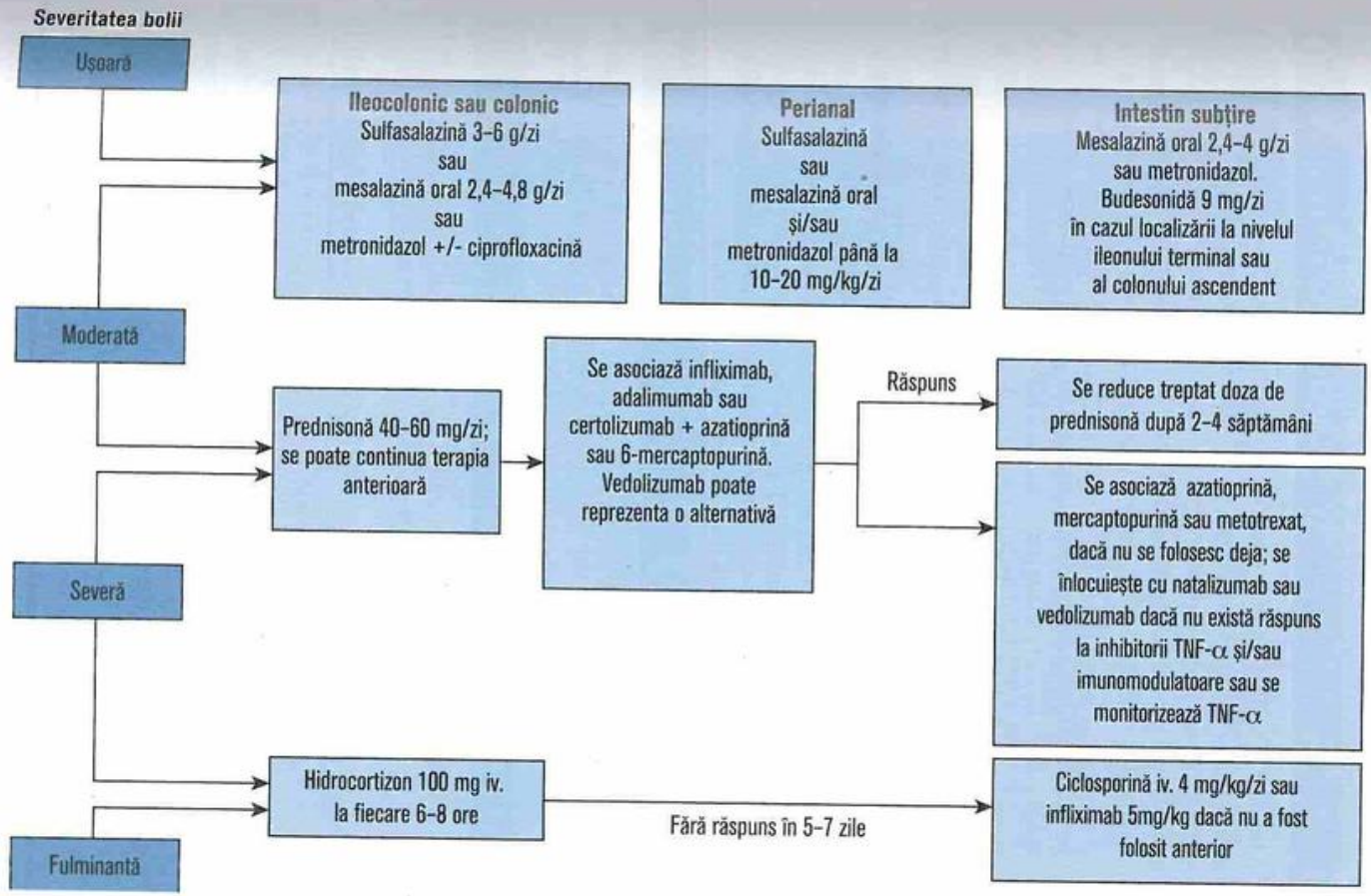


FIGURA 26–2. Abordarea terapeutică în boala Crohn

TABEL 26–5 Recomandări pentru monitorizarea terapiei medicamentoase

Medicament(e)	Reacții adverse	Parametri de monitorizare	Observații
Sulfasalazină	Greață, vărsături, cefalee	Folat, hemoleucogramă completă	Se cresc treptat dozele pe parcursul a 1–2 săptămâni
	Rash, anemie, pneumonie	Teste funcționale hepatice, creatinină serică, azot ureic sanguin	
	Hepatotoxicitate, nefrită		
	Trombocitopenie, limfom		
Mesalazină	Greață, vărsături, cefalee	Tulburări gastrointestinale	
Glucocorticoizi	Hiperglicemie, dislipidemie	Tensiune arterială, lipide serice á jeun	Se evită administrarea pe termen lung, dacă este posibil, sau se ia în considerare budesonida
	Osteoporoză, hipertensiune, acnee	Glicemie, vitamina D, densitate minerală osoasă	
	Edeme, infecție, miopatie, psihoză		
Azatioprină/ mercaptopurină	Supresia măduvei osoase, pancreatită	Hemoleucogramă completă	Se verifică activitatea TMPT
	Disfuncție hepatică, urticarie, artralgie	Creatinină serică, azot ureic seric, teste funcționale hepatice, genotip/ fenotip	Se poate monitoriza TGN
Metotrexat	Supresia măduvei osoase, pancreatită	Hemoleucogramă completă, creatinină serică, azot ureic seric	Teste de sarcină
	Pneumonită, fibroză pulmonară, hepatită	Teste funcționale hepatice	Radiografie toracică
Infliximab	Reacții adverse asociate administrării perfuzabile (infliximab), infecție	Tensiune arterială/ frecvență cardiacă (infliximab)	Este necesar ca serologia virală și PPD să fie negative
Adalimumab	Insuficiență cardiacă, nevrită optică, demielinizare, reacții adverse la locul injectării, semne de infecție	Examen neurologic, status mental	
Certolizumab	Limfom	Concentrații plasmatice minime (infliximab)	
Golimumab		Anticorpi antimedicament (toate medicamentele)	
Natalizumab	Natalizumab	IRM cerebral, status mental, leucoencefalopatie progresivă multifocală	Vedolizumab nu este asociat cu LMP
Vedolizumab			

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 34, „Inflamatory Bowel Disease", autor Brian A. Hemstreet, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 27

Greața și vărsăturile

- *Greața* reprezintă tendința de a voma sau senzația prezentă în orofaringe sau în epigastru, care alertează un individ asupra iminenței de a vărsa. Vărsătura se definește drept eliminarea sau expulzarea orală, adesea forțată, a conținutului gastric.

ETIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

- Etiologiile specifice asociate cu greața și vărsăturile sunt prezentate în **Tabelul 27–1**.
- În **Tabelul 27–2** sunt prezentați agenții citotoxici clasificați după potențialul lor emetogen. Deși unele medicamente pot avea potențial emetogen mai mare decât altele, răspunsul pacientului la tratament poate fi influențat și de alți factori, cum ar fi asocierile medicamentoase, dozele crescute, mediul clinic, factorii psihologici, tratamentele anterioare și stimulii vizuali, olfactivi sau gustativi.
- Cele trei faze consecutive ale emezei sunt: greața, regurgitația și vărsătura. Greața, senzația iminentă de vomă, este asociată cu staza gastrică. Regurgitația este cauzată de contracția mușchilor abdominali și toracici înainte de a vărsa. Faza finală a emezei este reprezentată de vărsături, expulzia forțată a conținutului gastric din cauza retroperistaltismului gastrointestinal (GI).
- Vărsăturile sunt declanșate de impulsurile aferente către centrul vomei, un nucleu de celule situat în bulbul rahidian. Impulsurile sunt recepționate de la centrii nervoși senzitivi precum zona declanșatoare chemoreceptoare (*chemoreceptor trigger zone* – CTZ), cortexul cerebral și prin intermediul căilor aferente viscerale ale faringelui și ale tractului GI. În urma excitării, impulsurile aferente sunt integrate de centrul vomei, rezultând impulsuri eferente spre centrul salivației, centrul respirator și musculatura faringelui, tractului GI și a peretelui abdominal, cu producerea vărsăturii.

TABLOU CLINIC

- Tabloul clinic pentru greață și vărsături este redat în **Tabelul 27–3**. Greața și vărsăturile pot fi clasificate în: necomplicate și complexe.

TRATAMENT

- Obiectivul tratamentului: prevenirea sau eliminarea greșturilor și a vărsăturilor; în mod ideal, obținută fără reacții adverse sau cu reacții adverse clinic acceptabile.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

- Opțiunile de tratament pentru greață și vărsături includ abordări farmacologice și nefarmacologice și depind de comorbiditățile pacientului. În cazul pacienților cu simptome necomplicate, posibil legate de consumul de alimente sau băuturi, se preferă evitarea sau consumul moderat al acestora. Pacienții cu simptome ale unei boli sistemice pot prezenta îmbunătățiri semnificative pe măsură ce boala de fond se ameliorează. Starea pacienților cu simptome de tip labirintic, provocate de mișcare, se poate ameliora rapid prin abordarea unei poziții stabile.
- Vărsăturile de cauză psihogenă pot fi ameliorate prin intervenții psihologice.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

- Informațiile cu privire la antiemeticele disponibile sunt rezumate în **Tabelul 27–4**. Tratamentul simptomelor necomplicate de greață și vărsături implică, de obicei, intervenții minime.
- În majoritatea cazurilor, este preferată utilizarea unui singur antiemetic; totuși, pacienții care nu răspund la monoterapie, precum și cei care primesc chimioterapie cu efect înalt emetogen, necesită, de obicei, politerapie.
- Cazurile necomplicate de greață și vărsături necesită, în mod obișnuit, tratament minim. Atât medicamentele care se eliberează cu prescripție, cât și cele destinate automedicației sunt, de obicei, eficiente în doze mici, administrate la nevoie.

TABEL 27–1 Cauze specifice pentru greață și vărsături

Mecanism GI
- Obstrucție mecanică
  - Obstrucție la nivelul pilorului
  - Obstrucție la nivelul intestinului subțire (ocluzie intestinală)
- Tulburări GI funcționale
  - Gastropareză
  - Dispepsie non-ulceroasă
  - Pseudo-obstrucție intestinală cronică
  - Sindromul colonului iritabil
- Tulburări GI organice
  - Ulcer gastroduodenal
  - Pancreatită
  - Pielonefrită
  - Colecistită
  - Colangită
  - Hepatită
- Gastroenterită acută
  - Virală
  - Bacteriană

Afecțiuni cardiovasculare
- Infarct miocardic acut
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Ablație prin radiofrecvență

Procese neurologice
- Creșterea presiunii intracraniene
- Migrenă
- Tulburări vestibulare

Afecțiuni metabolice
- Diabet zaharat (cetoacidoză diabetică)
- Boala Addison
- Boală renală (uremie)

Cauze psihiatrice
- Vărsături psihogene
- Tulburări anxioase
- Anorexie nervoasă

Cauze asociate terapiei
- Chimioterapice citotoxice
- Radioterapie
- Teofilină
- Anticonvulsivante
- Digitalice
- Opioide
- Antibiotice
- Anestezice generale inhalatorii

Sindromul de abstinență (de sevraj)
- Opioide
- Benzodiazepine

Alte cauze
- Sarcină
- Mirosuri
- Proceduri chirurgicale

TABEL 27-2 Riscul emetogen al medicamentelor oncologice

Riscul emetogen (când nu este administrat tratament profilactic)	Agenți citotoxici (în ordine alfabetică)
Înalt (>90%)	Asocieri ale doxorubicinei sau epirubicinei cu ciclofosfamidă
	Carmustină
	Cisplatină (>50 mg/m²)
	Ciclofosfamidă (≥1500 mg/m²)
	Dacarbazină
	Ifosfamidă (>10 g/m²)
	Mecloretamină
	Streptozotocin
Moderat (30%–90%)	Aldesleukin (>12–15 milioane UI/m2)
	Amifostină (>300 mg/m²)
	Trioxid de arsen
	Azacitidină
	Bendamustină
	Busulfan
	Carboplatină
	Cisplatină (<50 mg/m²)
	Clofarabină
	Citarabină (>200 mg/m²)
	Ciclofosfamidă (<1500 mg/m²)
	Daunorubicină
	Dactinomicină
	Doxorubicină
	Epirubicină
	Idarubicină
	Ifosfamidă
	Interferon alfa (10 milioane UI/m²)
	Irinotecan
	Melfalan
	Metotrexat (>250 mg/m²)
	Oxaliplatină
	Procarbazină
	Temozolomidă
Redus (10%–30%)	Cabazitaxel
	Capecitabină
	Cetuximab
	Citarabină (≤200 mg/m²)
	Docetaxel
	Eribulin
	Erlotinib
	Etopozidă
	Floxuridină
	Fluorouracil
	Gemcitabină
	Interferon alfa (<10 milioane UI/m²)
	Ixabepilonă
	Lapatinib
	Metotrexat (<250 mg/m²)
	Mitomicină
	Mitoxantronă
	Paclitaxel
	Paclitaxel – albumină
	Pemetrexed
	Pentostatin
	Romidepsin
	Sorafenib
	Sunitinib
	Tiotepa
	Topotecan
	Trastuzumab
Minim (<10%)	Alemtuzumab
	Asparaginază
	Bevacizumab
	Bleomicină
	Bortezomib
	Cladribină
	Citarabină (<200 mg/m²)
	Decitabină
	Denileukin diftitox
	Dexrazoxan
	Fludarabină
	Ipilimumab
	Nelarabină
	Ofatumumab
	Panitumumab
	PEG-asparaginază (Pegaspargază)
	Rituximab
	Temsirolimus
	Trastuzumab
	Valrubicină
	Vinblastină
	Vincristină
	Vinorelbină

TABEL 27–3 Tablou clinic pentru greață și vărsături

General
În funcție de severitatea simptomelor, pacienții pot prezenta tulburări ușoare până la severe
Simptome
Necomplicate: autolimitante, cu remisiune spontană, necesită doar tratament simptomatic
Complexe: neameliorate după administrarea antiemeticelor; deteriorarea progresivă a stării clinice a pacientului consecutiv dezechilibrului hidroelectrolitic; de obicei, cauzate de agenți nocivi sau evenimente psihogene
Semne
Necomplicate: pacientul acuză stare de greață și disconfort
Complexe: scădere ponderală, febră, dureri abdominale
Teste de laborator
Necomplicate: nu este cazul
Complexe: concentrații serice ale electroliților, evaluare a tractului GI superior/inferior
Alte informații
Cantitatea de fluide ingerate și eliminate
Istoricul medicamentos
Istoricul recent privind modificările comportamentale sau de vedere, cefalee, durere sau stres
Istoric familial de vărsături de cauză psihogenă

Clase de medicamente

ANTIACIDE

- Medicamentele antiacide eliberate fără prescripție medicală, administrate singure sau în combinații, mai ales cele care conțin **hidroxid de magneziu**, **hidroxid de aluminiu** și/sau **carbonat de calciu**, pot asigura ameliorarea satisfăcătoare a grețurilor sau a vărsăturilor necomplicate, în principal prin neutralizarea acidității gastrice. Se administrează, de obicei, 15–30 ml de suspensie conținând un antiacid sau asocieri, în doze unice sau repetate.

ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H_2

- Antagoniștii receptorilor H_2 (**cimetidină, famotidină, nizatidină** și **ranitidină**) pot fi utilizați în doze mici pentru controlul grețurilor și al vărsăturilor necomplicate asociate cu pirozis sau cu reflux gastroesofagian.

ANTIHISTAMINICE CU PROPRIETĂȚI ANTICOLINERGICE

- Medicamentele antiemetice din categoria antihistaminicelor cu proprietăți anticolinergice pot fi adecvate în tratamentul grețurilor și al vărsăturilor necomplicate asociate, mai ales, cu răul de mișcare.
- Reacțiile adverse care pot apărea la utilizarea acestora includ somnolență sau confuzie, vedere încețoșată, xerostomie, retenție urinară și posibil tahicardie, mai ales la vârstnici.

BENZODIAZEPINE

- Benzodiazepinele sunt antiemetice relativ slabe și sunt utilizate în principal pentru a preveni anxietatea sau greața și vărsăturile anticipative. Atât **alprazolamul,** cât și **lorazepamul** sunt utilizate ca medicație adjuvantă alături de alte antiemetice, la pacienții având scheme de tratament în care este inclusă cisplatina.

FENOTIAZINE

- **Fenotiazinele** sunt cele mai utile în cazul grețurilor și al vărsăturilor necomplicate. Administrarea rectală reprezintă o alternativă rezonabilă pentru pacienții la care nu este posibilă administrarea orală sau parenterală.

TABEL 27–4 Antiemetice uzuale și posologia la adulți

Substanță activă (Denumire comercială)	Posologie la adult	Formă farmaceutică/ Cale de administrare	Regim de eliberare	Reacții adverse	Parametri de monitorizat	Observații
Antiacide						
Antiacide (diverse)	15–30 ml la 2–4 ore, la nevoie	suspensie/orală	OTC	Produse cu magneziu: diaree Produse cu aluminiu sau calciu: constipație	Se evaluează ameliorarea simptomelor	Utile în cazul greșurilor și al vărsăturilor necomplicate
Antihistaminice cu proprietăți anticolinergice						
Dimenhidrinat (Dramamine)	50–100 mg la 4–6 ore, la nevoie	comprimate, comprimate masticabile, capsule	OTC	Somnolență, confuzie, vedere încețoșată, xerostomie, retenție urinară	Se evaluează ameliorarea temporară a greșurilor și a vărsăturilor din răul de mișcare	Problematic, în special la vârstnici. Risc crescut de complicații la pacienții cu HBP, glaucom cu unghi închis sau astm
Difenhidramină (Benadryl)	25–50 mg la 4–6 ore, la nevoie 10–50 mg la 2–4 ore, la nevoie	comprimate, capsule, soluție orală im., iv.	Rx/OTC			
Hidroxizină (Vistaril, Atarax)	25–100 mg la 4–6 ore, la nevoie	im. (în afara indicațiilor prospectului)	Rx			
Meclozină (Meclizine) (Bonine, Antivert)	12,5–25 mg cu 1 oră înaintea călătoriei; se repetă la 12–24 ore, la nevoie	comprimate, comprimate masticabile	Rx/OTC			

(*continuare*)

TABEL 27–4 Antiemetice uzuale și posologia la adulți *(continuare)*

Substanță activă (Denumire comercială)	Posologie la adult	Formă farmaceutică/ Cale de administrare	Regim de eliberare	Reacții adverse	Parametri de monitorizat	Observații
Scopolamină (Transderm Scop)	1,5 mg la 72 ore	Plasture transdermic	Rx			
Trimetobenzamidă (Tigan)	300 mg de 3–4 ori/zi 200 mg de 3–4 ori/zi	capsule im.	Rx			
Benzodiazepine						
Alprazolam (Xanax)	0,5–2 mg de 3 ori/zi, înaintea chimioterapiei	comprimate	Rx (C-IV)	Amețeală, sedare, modificări de apetit, scăderea memoriei	Se evaluează episoadele GVA	Se aplică în terapia GVA
Lorazepam (Ativan)	0,5–2 mg în seara dinainte și dimineața premergătoare chimioterapiei	comprimate	Rx (C-IV)			
Butirofenone						
Haloperidol (Haldol)	1–5 mg la 12 ore, la nevoie	comprimate, soluție orală, im., iv.	Rx	Sedare, constipație, hipotensiune	Se monitorizează sedarea suplimentară, mai ales dacă se utilizează cu analgezice narcotice	Aplicare în terapie: îngrijirea paliativă
Droperidol (Inapsine)[a]	2,5 mg; suplimentar se pot administra 1,25 mg	im., iv.	Rx	Prelungirea intervalului QT și/sau torsada vârfurilor	Se efectuează electrocardiograma cu 12 canale înaintea administrării, urmată de monitorizare cardiacă la 2–3 ore	Utilizare limitată în afara studiilor clinice

Canabinoide						
Dronabinol (Marinol)	5–15 mg/m² la 2–4 ore, la nevoie	capsule	Rx (C-III)	Euforie, somnolență, xerostomie	Se evaluează ameliorarea simptomelor	Poate fi util în GVIC refractară
Nabilonă (Cesamet)	1–2 mg de 2 ori/zi	capsule	Rx (C-II)	Somnolență, vertij, xerostomie		
Corticosteroizi						
Dexametazonă	A se vedea Tabelele 27–5 și 27–6	comprimate, iv.	Rx	Insomnie, simptome GI, agitație, creșterea apetitului	Se evaluează eficacitatea în scop profilactic: episoadele de greață și vărsături și nivelul de hidratare	Util singur sau în combinații în profilaxia GVIC și GVPO
Antagoniști ai receptorilor H_2						
Cimetidină (Tagamet HB)	200 mg de 2 ori/zi, la nevoie	comprimate	OTC	Cefalee	Se evaluează ameliorarea simptomelor	Utile în greața asociată pirozisului sau BRGE
Famotidină (Pepcid AC)	10 mg de 2 ori/zi, la nevoie	comprimate	OTC	Constipație, diaree		
Nizatidină (Axid AR)	75 mg de 2 ori/zi, la nevoie	comprimate	OTC	Diaree, cefalee		
Ranitidină (Zantac 75)	75 mg de 2 ori/zi, la nevoie	comprimate	OTC	Constipație, diaree		
Antagoniști ai receptorului 5-hidroxitriptamină-3						
	A se vedea Tabelele 27–5 și 27–6	comprimate, iv.	Rx	Astenie, constipație, diaree	Se evaluează eficacitatea în scop profilactic: episoadele de greață și vărsături și nivelul de hidratare	Util în monoterapie sau în asocieri terapeutice în profilaxia GVIC și GVPO

(*continuare*)

TABEL 27-4 Antiemetice uzuale și posologia la adulți *(continuare)*

Substanță activă (Denumire comercială)	Posologie la adult	Formă farmaceutică/ Cale de administrare	Regim de eliberare	Reacții adverse	Parametri de monitorizat	Observații
Alte medicamente						
Metoclopramidă (Reglan)	10 mg de 4 ori/zi	comprimate	Rx	Astenie, cefalee, somnolență	Se evaluează ameliorarea simptomelor	Activitate prokinetică, utilă în gastropareza diabetică
Olanzapină (Zyprexa)	2,5–5 mg de 2 ori pe zi	comprimate	Rx	Sedare	Se evaluează prin scăderea numărului episoadelor de greață și vărsături	Se utilizează cu precauție la vârstnici. Poate fi util în puseul de GVIC
Fenotiazine						
Clorpromazină (Thorazine)	10–25 mg la 4–6 ore, la nevoie	comprimate, soluție orală	Rx	Constipație, amețeală, tahicardie, diskinezie tardivă	Se evaluează prin scăderea numărului episoadelor de greață și vărsături	Util în greață/vărsături necomplicate
	25–50 mg la 4–6 ore, la nevoie	im., iv.		A se vedea mai sus		
Proclorperazină (Compazine)	5–10 mg de 3–4 ori/zi, la nevoie	comprimate, soluție orală	Rx	Prelungirea intervalului QT, sedare, diskinezie tardivă	Se evaluează prin scăderea numărului episoadelor de greață și vărsături	Util în greață/vărsături necomplicate și în cazul puseurilor de GVIC
	5–10 mg la 3–4 ore, la nevoie	im.				
	2,5–10 mg la 3–4 ore, la nevoie	iv.	Rx			
	25 mg de 2 ori/zi, la nevoie	supozitoare rectale	Rx			

Prometazină (Phenergan)	*12,5–25 mg la 4–6 ore, la nevoie*	comprimate, soluție orală, im., iv., supozitoare rectale	Rx	Somnolență, sedare	Se evaluează eficacitatea în scop profilactic: episoadele de greață și vărsături și nivelul de hidratare	
Antagoniști ai receptorilor neurokininei 1/substanței P						
Aprepitant	A se vedea Tabelele 27–5 și 27–6	capsule, iv.	Rx	Constipație, diaree, cefalee, sughiț	Se evaluează eficacitatea în scop profilactic: episoadele de greață și vărsături și nivelul de hidratare	Util în asocieri terapeutice în profilaxia GVIC și GVPO
Fosaprepitant	A se vedea Tabelele 27–5 și 27–6	iv.	Rx			
Netupitant/palonosetron	A se vedea Tabelele 27–5 și 27–6	capsule	Rx	Ca mai sus, plus dispepsie și oboseală		
Rolapitant		capsule	Rx			Timp de înjumătățire lung și fără interacțiuni medicamentoase

(GVA, greață și vărsături anticipative; C-II, C-III și C-IV, medicamente cu regim special de eliberare clasele II, III, IV (SUA); GVIC, greață și vărsături induse de chimioterapie; BRGE, boală de reflux gastroesofagian; OTC, fără prescripție medicală; GVPO, greață și vărsături postoperatorii; HBP, hiperplazie benignă de prostată; im., intramuscular; iv., intravenos; Rx, cu prescripție medicală)

- Reacțiile adverse posibile pot fi supărătoare sau chiar periculoase și includ tulburări extrapiramidale, reacții de hipersensibilitate cu posibilă disfuncție hepatică, aplazie medulară și sedare excesivă.

CORTICOSTEROIZI

- **Dexametazona** este cel mai utilizat corticosteroid în gestionarea grețurilor și a vărsăturilor induse de chimioterapie (GVIC) și a grețurilor și a vărsăturilor postoperatorii (GVPO), în monoterapie sau în asociere cu antagoniști ai receptorilor 5-hidroxitriptaminei-3 (antagoniști 5-HT3). În GVIC, dexametazona este eficace atât în prevenirea emezei acute induse de cisplatină, cât și în greața și vărsăturile tardive, în monoterapie sau în asocieri terapeutice.

METOCLOPRAMIDĂ

- **Metoclopramida** este utilizată pentru proprietățile sale antiemetice la pacienții cu gastroparezăă diabetică și în asociere cu dexametazonă pentru profilaxia grețurilor și a vărsăturilor tardive, consecutive chimioterapiei.

CANABINOIDE

- **Nabilona** și **dronabinolul,** administrate oral, sunt opțiuni terapeutice în GVIC refractare la alte antiemetice, dar nu sunt indicate ca terapie de primă intenție.

ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR NEUROKININEI 1 (ANTAGONIȘTI NK1)

- Substanța P este un neurotransmițător de tip peptidic care are drept receptor preferat NK1 și se crede că este mediatorul principal în faza întârziată a GVIC și unul dintre cei doi mediatori ai fazei acute a GVIC.
- **Aprepitant** și **fosaprepitant** (forma injectabilă pentru aprepitant) sunt antagoniști NK1 indicați ca parte a unor scheme terapeutice combinate în profilaxia grețurilor și a vărsăturilor asociate chimioterapiei cu doze crescute de cisplatină.
- Asocierea terapeutică antagonist NK1/antagonist 5-HT3, **netupitant/palonosetron (NEPA),** precum și antagonistul NK1, **rolapitant,** sunt utilizați la pacienții care primesc chimioterapie cu potențial emetogen moderat spre crescut, ca parte a terapiei triple alcătuite dintr-un antagonist NK1, dexametazonă și un antagonist 5-HT3. Această asociere terapeutică este considerată în prezent tratamentul standard în GVIC.
- Sunt posibile numeroase interacțiuni medicamentoase; au semnificație clinică cele cu contraceptive orale, warfarină și dezametazonă orală.

ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR 5-HIDROXITRIPTAMINEI-3 (ANTAGONIȘTI 5-HT3)

- Antagoniștii 5-HT3 (**dolasetron, granisetron, ondansetron** și **palonosetron**) sunt utilizați pentru gestionarea GVIC, GVPO și a grețurilor și vărsăturilor asociate radioterapiei. Cele mai frecvente reacții adverse asociate acestor agenți sunt constipația, cefaleea și astenia.

GREAȚA ȘI VĂRSĂTURILE INDUSE DE CHIMIOTERAPIE (GVIC)

- Greața și vărsăturile (GV) care debutează în primele 24 de ore de la administrarea chimioterapiei sunt considerate acute; cele care apar după mai mult de 24 de ore sunt denumite tardive. Potențialul emetogen al unui medicament chimioterapic sau al unei scheme de tratament chimioterapice (a se vedea **Tabelul 27–2**) este principalul factor de luat în considerare atunci când se alege un antiemetic în **profilaxia** GVIC.
- Recomandările privind administrarea antiemeticelor la pacienții oncologici care fac tratament chimioterapic sunt prezentate în **Tabelul 27–5.**

Profilaxia grețurilor și a vărsăturilor induse de chimioterapie

- Pacienții care primesc chimioterapie considerată cu risc emetogen înalt ar trebui să primească triplă terapie antiemetică în ziua chimioterapiei (ziua 1), constând dintr-un antagonist 5-HT3, dexametazonă și un antagonist NK1.
- A doua opțiune este reprezentată de biterapia cu un antagonist NK1/5-HT3-RA și NEPA, pentru a reduce doza de dexametazonă.
- Palonosetron este un antagonist 5-HT3 preferat pentru administrarea iv.

TABEL 27–5 **Dozele recomandate în GVIC pentru pacienții adulți**

Risc emetogen	Prevenția GV acute (ziua 1) – anterior chimioterapiei			Prevenția GV tardive (zilele 2–4)		
Înalt[b,c]	***Opțiunea 1 – Antagonist NK1 + antagonist 5-HT3 + corticosteroid***					
	Antagonist NK1	*Antagonist 5-HT3*	*Corticosteroid*	*Ziua a 2-a*	*Ziua a 3-a*	*Ziua a 4-a*
	Aprepitant 125 mg oral × 1	Dolasetron 100 mg oral × 1	Dexametazonă 12 mg oral/iv. × 1[a]	Aprepitant 80 mg oral + Dexametazonă 8 mg iv./oral	Aprepitant 80 mg oral + Dexametazonă 8 mg iv./oral	Dexametazonă 8 mg iv./oral
	Fosaprepitant 150 mg iv. × 1	Granisetron 2 mg oral × 1 SAU 1 mg oral de 2 ori/zi SAU 0,01 mg/kg (max 1 mg) iv. SAU 3,1 mg/h plasture transdermic aplicat cu 24–48 ore înaintea chimioterapiei		Dexametazonă 8 mg iv./oral	Dexametazonă 8 mg iv./ oral de 2 ori/zi	Dexametazonă 8 mg iv./ oral de 2 ori/zi
	Rolapitant 180 mg oral × 1	Ondansetron 16–24 mg oral × 1 SAU 8–16 mg iv. × 1	Dexametazonă 20 mg oral/iv. × 1	Dexametazonă 8 mg iv./oral de 2 ori/zi	Dexametazonă 8 mg iv./oral de 2 ori/zi	Dexametazonă 8 mg iv./oral de 2 ori/zi
		Palonosetron 0,25 mg iv. × 1				
	Opțiunea a 2-a – Antagonist NK1/antagonist 5-HT3 + corticosteroid			*Ziua a 2-a*	*Ziua a 3-a*	*Ziua a 4-a*
	Netupitant 300 mg oral / Palonosetron 0,5 mg oral × 1 + Dexametazonă 12 mg oral/iv. × 1			Dexametazonă 8 mg iv./oral	Dexametazonă 8 mg iv./oral	Dexametazonă 8 mg iv./oral
	Opțiunea a 3-a – Olanzapină + antagonist 5-HT3 + corticosteroid			*Ziua a 2-a*	*Ziua a 3-a*	*Ziua a 4-a*
	Olanzapină 10 mg oral × 1 + Palonosetron 0,25 mg iv. + Dexametazonă 20 mg iv. × 1			Olanzapină 10 mg oral	Olanzapină 10 mg oral	Olanzapină 10 mg oral

(*continuare*)

TABEL 27–5 Dozele recomandate în GVIC pentru pacienții adulți (*continuare*)

Risc emetogen	Prevenția GV acute (ziua 1) – anterior chimioterapiei	Prevenția GV tardive (zilele 2–4)
Moderat[b,c]	***Opțiunea 1 – Antagonist 5-HT3 (preferabil, palonosetron) + corticosteroid (aceleași doze ca mai sus) ± antagonist NK1***	***Opțiunea 1 – antagonist 5-HT3 monoterapie, zilele 2–3***
		Dolasetron 100 mg oral pe zi
		Granisetron 1–2 mg oral pe zi SAU 1 mg oral de 2 ori/zi SAU 0,01 mg/kg (max. 1 mg) iv.
		Ondansetron 8 mg oral de 2 ori/zi SAU 16 mg oral pe zi SAU 8–16 mg iv. pe zi
		Opțiunea a 2-a – Corticosteroid monoterapie, zilele 2–3
		Dexametazonă 8 mg iv./oral pe zi
		Opțiunea a 3-a – Antagonist NK1 + corticosteroid, așa cum sunt prezentate la Scheme de tratament pentru risc înalt de GV tardive
	Opțiunea a 2-a – Antagonist NK1/antagonist 5-HT3 + corticosteroid la dozele de mai sus	± Dexametazonă 8 mg iv./oral pe zi, zilele 2–3
	Opțiunea a 3-a – Olanzapină + antagonist 5-HT3 + corticosteroid la dozele de mai sus	Olanzapină 10 mg oral zilnic, zilele 2–3
Redus[b,c]	Dexametazonă 12 mg iv./oral zilnic Metoclopramidă 10–40 mg iv./oral, apoi la 4–6 ore, la nevoie Proclorperazină 10 mg iv./oral, apoi la 6 ore, la nevoie (max. 40 mg/zi) Antagoniști ai receptorului 5-HT3 Dolasetron 100 mg oral zilnic Granisetron 1–2 mg oral zilnic Ondansetron 8–16 mg oral zilnic	Fără tratament
Minim	Fără tratament	Fără tratament

[a]Se folosește o doză mai mică de dexametazonă dacă se utilizează aprepitant sau fosaprepitant.

- Pacienții care primesc tratament chimioterapic cu risc emetogen moderat ar trebui să primească o asociere terapeutică antiemetică alcătuită dintr-un 5-HT3-RA și dexametazonă în ziua 1, apoi fie un 5-HT3-RA, fie dexametazonă până în ziua a 3-a inclusiv.
- Schema de tratament individualizată administrată în profilaxia GVIC acute va impune, în majoritatea cazurilor, regimul terapeutic pentru profilaxia GVIC tardive. Aceste scheme terapeutice presupun frecvent continuarea dexametazonei sau a olanzapinei, până la 3 zile, în cazul pacienților care primesc chimioterapie cu potențial emetogen înalt. Pentru cei care utilizează aprepitant pentru prevenția GVIC acute, acesta trebuie continuat încă 3 zile, asociat dexametazonei. Oricare dintre regimurile de mai sus poate fi utilizat în asociere cu un antisecretor gastric, anti-H2 sau IPP, indiferent de riscul emetogen al chimioterapiei.

GREAȚA ȘI VĂRSĂTURILE POSTOPERATORII (GVPO)

- Sunt disponibile o varietate de opțiuni farmacologice, care pot fi prescrise ca monoterapie sau ca terapie combinată, pentru profilaxia GVPO. A se vedea **Tabelul 27-6** pentru dozele recomandate ale acestor medicamente.
- Pacienților cu risc crescut de vărsături ar trebui să li se administreze în scop profilactic două sau mai multe antiemetice din clase farmacologice diferite, iar celor cu risc moderat unul sau două medicamente. Ondasetron este considerat standardul de referință 5-HT3-RA. Pentru profilaxia GVPO, plasturii cu scopolamină trebuie să fie aplicați în seara precedentă operației

TABEL 27-6 **Dozele unor antiemetice recomandate în profilaxia GVPO la adulți și a vărsăturilor postoperatorii la copii**

Medicament	Doză adult	Doză pediatrică (iv.)	Momentul administrării[a]
Aprepitant[b]	40 mg oral	Nu este aprobată administrarea la pacienții pediatrici	Cu 3 ore înaintea inducției
Dexametazonă	4–5 mg iv.	150 µg/kg până la 5 mg	În faza de inducție
Dimenhidrinat	1 mg/kg iv.	0,5 mg/kg până la 25 mg	Nespecificat
Dolasetron	12,5 mg iv.	350 µg/kg până la 12,5 mg	La finalul operației
Droperidol[c]	0,625–1,25 mg iv.	10–15 µg/kg până la 1,25 mg	La finalul operației
Granisetron	0,35–3 mg iv.	40 µg/kg până la 0,6 mg	La finalul operației
Haloperidol	0,5–2 mg ((im. sau iv.)	*d*	Nespecificat
Metilprednisolonă	40 mg iv.	*d*	În faza de inducție
Ondansetron	4 mg iv., 8 mg oral (comprimate orodispersabile)	50–100 µg/kg până la 4 mg	La finalul operației
Palonosetron[b]	0,075 mg iv.	*d*	În faza de inducție
Prometazină[c]	6,25–12,5 mg iv.	*d*	În faza de inducție
Scopolamină	Plasture transdermic	*d*	În seara anterioară sau cu 4 ore înaintea operației

[a]Bazat pe recomandările din ghidurile terapeutice.
[b]Aprobat pentru utilizarea în GVPO, dar neinclus în ghidurile terapeutice.
[c]A se vedea atenționările speciale FDA privind potențialele riscuri (*„black box" warning*).
[d]Dozele pediatrice nu sunt incluse în ghidurile terapeutice

sau cu minimum 2 ore înainte, în timp ce antagoniștii NK1 ar trebui administrați în faza de inducție a anesteziei; restul antiemeticelor se administrează la sfârșitul intervenției chirurgicale.
- Pacienții care prezintă GVPO, în ciuda tratamentului profilactic cu 5-HT3-RA și dexametazonă, ar trebui să primească terapie de salvare cu medicamente dintr-o clasă terapeutică, de exemplu fenotiazine, metoclopramidă sau droperidol. Dacă nu s-a administrat tratament profilactic, se recomandă 5-HT3-RA în doză mică, de exemplu ondansetron 1 mg.

TULBURĂRI DE ECHILIBRU

- Antihistaminicele cu proprietăți anticolinergice sunt benefice în cazul pacienților care prezintă greață și vărsături asociate tulburărilor de echilibru. Se pare că nu există corelație între potența antihistaminică sau anticolinergică și capacitatea acestora de a preveni sau trata greața și vărsăturile asociate răului de mișcare.
- Scopolamina (administrată în mod obișnuit sub formă de plasturi transdermici) este eficientă în prevenirea răului de mișcare, fiind considerată terapia de primă intenție.

UTILIZAREA ANTIEMETICELOR ÎN SARCINĂ

- Gestionarea inițială a greților și a vărsăturilor din sarcină (GVS) include, de obicei, modificări ale dietei și/sau ale stilului de viață.
- Piridoxina (10–25 mg o dată până la de 4 ori pe zi) este recomandată ca terapie de primă intenție, cu sau fără doxilamină (12,5–20 mg o dată până la de 4 ori pe zi). Pacientele cu GVS persistentę sau care prezintă semne de deshidratare ar trebui să primească terapie de substituție iv. cu fluide și tiamină.
- Ondansetronul, prometazina și metoclopramida au eficacitate similară în cazul *hiperemesis gravidarum* (hiperemezei de sarcină), deși ondansetronul poate fi mai bine tolerat deoarece prezintă mai puține reacții adverse.

UTILIZAREA ANTIEMETICELOR LA COPII

- În cazul copiilor cu tratament chimioterapic cu potențial emetogen moderat sau înalt ar trebui să se administreze un corticosteroid (dexametazona) asociat cu un 5-HT3-RA. Nu au fost stabilite dozele sau posologia cele mai adecvate.
- În cazul greților și al vărsăturilor asociate gastroenteritei pediatrice, instituirea măsurilor de rehidratare prezintă importanță mai mare comparativ cu intervenția farmacologică.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 35, „Nausea and Vomiting", autori Leigh Anne Hylton Gravatt, Krista L. Donohoe și Cecily V. DiPiro, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 28

Pancreatita

- *Pancreatita acută* (PA) este o afecțiune inflamatorie a pancreasului, caracterizată prin dureri localizate în etajul abdominal superior și creșteri ale valorilor enzimelor pancreatice.
- *Pancreatita cronică* (PC) este o afecțiune cu caracter progresiv, caracterizată prin inflamație pancreatică de lungă durată, care duce la insuficiență exocrină și endocrină.

PANCREATITA ACUTĂ

FIZIOPATOLOGIE

- Calculii biliari și abuzul de alcool reprezintă principalele cauze pentru majoritatea cazurilor de pancreatită în Statele Unite. Diabetul zaharat și bolile autoimune, cum ar fi boala inflamatorie intestinală, sunt, de asemenea, asociate cu o creștere a incidenței pancreatitei acute. Există pacienți la care nu poate fi identificată o cauză (pancreatită idiopatică).
- Deși au fost incriminate mai multe medicamente (**Tabelul 28–1**), se consideră că pancreatita acută indusă de medicamente este rară. Relația de cauzalitate este dificil de confirmat, deoarece considerentele etice și practice împiedică reluarea tratamentului.
- PA debutează prin activarea prematură a tripsinogenului la tripsină în parenchimul pancreatic, conducând la activarea altor enzime digestive și autodigestia glandei.
- Enzimele pancreatice activate în parenchimul glandular și în țesuturile adiacente produc leziuni și necroza țesutului glandular, a țesutului adipos adiacent, a endoteliului vascular și a structurilor adiacente. Lipaza distruge celulele adipoase, cu eliberarea de substanțe responsabile de distrucția secundară pancreatică și peripancreatică.
- Citokinele eliberate de celulele acinului pancreatic sunt responsabile de declanșarea autodigestiei acestor celule și a răspunsului inflamator. Celulele acinare lezate eliberează agenți chemotactici, care atrag neutrofilele, macrofagele și alte celule în zona inflamației, cauzând sindromul de răspuns inflamator sistemic (*systemic inflammatory response syndrome* – SIRS). Leziunile vasculare și ischemia determină eliberarea kininelor, care provoacă creșterea permeabilității capilare și favorizează apariția edemului tisular.
- Infecția pancreatică poate fi rezultatul creșterii permeabilității peretelui intestinal și a translocării bacteriilor din colon.
- Complicațiile locale ale PA severe includ acumularea de lichide inflamatorii, necroza pancreatică, infecția, abcesul, formarea pseudochisturilor și ascita.
- Complicațiile sistemice includ insuficiență respiratorie și tulburări cardiovasculare, renale, metabolice, hemoragice și la nivelul SNC.

TABLOU CLINIC

- Tabloul clinic depinde de severitatea procesului inflamator și dacă leziunile sunt limitate la nivelul pancreasului sau sunt prezente complicații locale și sistemice.
- Semnele și simptomele inițiale variază de la disconfort abdominal moderat până la durere intensă, chinuitoare, șoc și detresă respiratorie. Durerea abdominală apare la 95% dintre pacienți și este localizată, de obicei, epigastric, iradiind frecvent spre cadranul superior sau spre zona lombară. Debutul este, de obicei, brusc, iar intensitatea este adesea descrisă ca fiind „asemănătoare unui pumnal" sau „sfredelitoare". În mod obișnuit, durerea atinge intensitatea maximă în 30 de minute și poate persista ore sau chiar zile. Greața și vărsăturile apar la 85% dintre pacienți, de obicei imediat după apariția durerii.
- Semnele includ sensibilitate epigastrică marcată la palpare cu sensibilitate de rebound și contractură musculară, în cazurile severe. De obicei, este prezentă distensie abdominală cu hipersonoritate la percuție sau, în pancreatita severă, zgomotele abdominale sunt reduse sau absente.
- Semnele vitale pot fi normale, dar se observă frecvent hipotensiune arterială, tahicardie și febră ușoară, în special în cazul procesului inflamator extins și al necrozei pancreatice. Dispneea și tahipneea sunt semne ale complicațiilor acute respiratorii.
- Pot fi prezente icterul și starea mentală alterată; la pacienții cu pancreatită alcoolică pot fi prezente alte semne de hepatită alcoolică.

TABEL 28–1 Medicamente asociate cu risc de pancreatită acută

Asocieri confirmate	Asocieri probabile	Asocieri posibile	
Acid 5-aminosalicilic	Paracetamol	Aldesleukin	Indinavir
Asparaginază	Atorvastatină	Amiodaronă	Indometacin
Azatioprină	Hidroclorotiazidă	Atorvastatină	Infliximab
Bortezomib	Ifosfamidă	Asparaginază	Ketoprofen
Carbamazepină	Interferon α_{2b}	Calciu	Ketorolac
Cimetidină	Maprotilină	Ceftriaxonă	Emulsii lipidice
Corticosteroizi	Metildopa	Capecitabină	Liraglutid
Cisplatină	Oxaliplatină	Carboplatină	Lisinopril
Citarabină	Simvastatină	Celecoxib	Acid mefenamic
Didanosină		Clozapină	Metformină
Enalapril		Colestiramină	Metolazonă
Eritromicină		Ciprofloxacină	Metronidazol
Estrogeni		Claritromicină	Nitrofurantoină
Furosemidă		Clonidină	Omeprazol
Hidroclorotiazidă		Ciclosporină	Ondansetron
Mercaptopurină		Danazol	Paclitaxel
Mesalazină (Mesalamine)		Diazoxid	Pravastatină
Octreotidă		Etanercept	Propofol
Olsalazină		Acid etacrinic	Propoxifen
Opioide		Exenatidă	Rifampicină
Pentamidină		Famciclovir	Sertralină
Derivați de stibiu pentavalent		Glibenclamidă (Glyburide)	Sitagliptin
Sulfasalazină		Terapia cu aur	Sorafenib
Sulfametoxazol și trimetoprim		Granisetron	Sulindac
Sulindac		Ibuprofen	Zalcitabină
Tamoxifen		Imatinib	
Tetracicline			
Acid valproic/săruri			

DIAGNOSTIC

- Diagnosticul PA necesită prezența a două dintre următoarele simptome: (1) durere în partea superioară a abdomenului, (2) valori ale lipazei sau amilazei serice de cel puțin trei ori mai mari decât limita superioară normală și (3) modificări caracteristice imagistice.
- Ecografia transabdominală ar trebui efectuată tuturor pacienților pentru a depista dilatații ale căilor biliare și prezența calculilor biliari. Tomografia computerizată cu substanță de contrast (*contrast-enhanced computed tomography* – CECT) este utilizată dacă diagnosticul nu poate fi stabilit pe baza datelor clinice și de laborator. Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (*magnetic resonance cholangiopancreatography* – MRCP) este utilă pentru detectarea calculilor biliari.

- PA poate fi asociată cu leucocitoză, hiperglicemie și hipoalbuminemie. Transaminazele hepatice, fosfataza alcalină și bilirubina au valori, de obicei, crescute în pancreatita cu litiază biliară și la pacienții cu afectare hepatică intrinsecă. Hipocalcemia marcată indică necroză severă și este un semn pentru prognostic nefavorabil.
- Valorile amilazei serice cresc, în mod obișnuit, la 4–8 ore după debutul simptomelor, ating valori maxime la 24 de ore și revin la normal în următoarele 8–14 zile. Nivelurile mai mari de trei ori decât limita normală superioară indică, cu probabilitate înaltă, prezența PA.
- Lipaza serică este o enzimă pancreatică, ale cărei niveluri cresc concomitent cu ale amilazei serice. Nivelurile crescute persistă mai mult decât cele ale amilazei serice și pot fi detectate chiar și după ce valorile amilazei au revenit la normal.
- Hematocritul poate fi normal, dar hemoconcentrația poate fi rezultatul mai multor factori cumulativi (de ex., vărsături). Hematocritul mai mare de 47% indică PA severă, iar hematocritul mai mic de 44% indică o afectare ușoară.
- Niveluri ale proteinei C-reactive mai mari de 150 mg/dl, la 48–72 de ore indică PA severă.
- Trombocitopenia și creșterea raportului internațional normalizat (*international normalized ratio* – INR) apar la unii pacienți cu PA severă și afectare hepatică asociată.

TRATAMENT (FIG. 28–1)

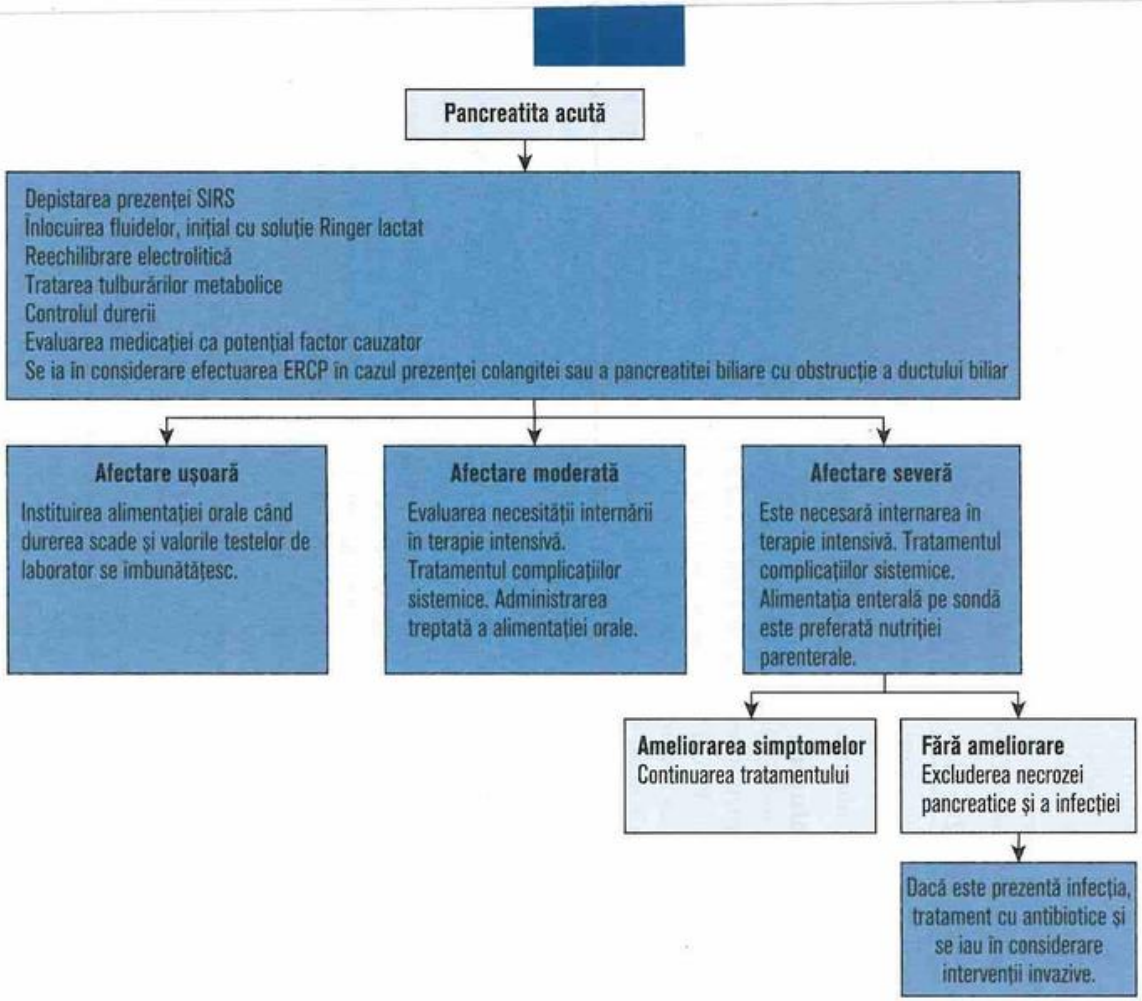
- Obiectivele tratamentului: ameliorarea durerii abdominale și a grețurilor; substituția fluidelor; corectarea dezechilibrelor electroliților, ale glucozei și ale lipidelor; minimizarea complicațiilor sistemice și managementul necrozei pancreatice și al infecției.

Terapie nefarmacologică

- **Suportul nutrițional** este important deoarece PA creează o stare de catabolism, care favorizează deplеția nutrițională. Pacienții cu PA ușoară pot începe alimentația pe cale orală dacă durerea se reduce și valorile markerilor de inflamație se îmbunătățesc. Suportul nutrițional ar trebui inițiat dacă se anticipează că alimentația orală va fi întreruptă pentru mai mult de o săptămână. Alimentația enterală prin sondă nazogastrică sau nazojejunală este preferată nutriției parenterale (NP) în PA severă, dacă poate fi tolerată. Dacă alimentația enterală nu este posibilă sau este inadecvată, ar trebui inițiată NP, înainte ca pierderile calorice și de proteine să se agraveze.

Terapie farmacologică

- Antiemeticele administrate iv. sunt necesare frecvent la pacienții cu PA, pentru combaterea grețurilor.
- Pacienții internați în secția de terapie intensivă ar trebui să primească medicamente antisecretorii, dacă prezintă factori de risc pentru ulcer de stres.
- Vasodilatația cauzată de răspunsul inflamator, vărsăturile și aspirația nazogastrică determină apariția hipovolemiei și a dezechilibrelor hidroelectrolitice, necesitând terapie de substituție. Se impune reechilibrare hidroelectrolitică agresivă pentru a reduce riscul de SIRS persistent și de insuficiență multiplă de organ. Diferitele recomandări privind administrarea țintită de lichide iv. includ fie soluție Ringer lactat, cu o rată inițială de 5–10 ml/kg/oră, fie soluții cristaloide cu un debit de 250 până la 500 ml/oră.
- Pentru controlul durerii abdominale se administrează analgezice opioide pe cale parenterală. Se utilizează frecvent **morfină**, parenteral, iar în cazurile în care e necesară administrarea frecventă de opiode (de ex., la fiecare 2–3 ore) se ia în considerare analgezia controlată de pacient.
- Antibioprofilaxia nu este recomandată la pacienții cu pancreatită acută fără semne sau simptome de infecție, inclusiv la cei cu necroză. Cu toate acestea, terapia antimicrobiană empirică poate fi luată în considerare la pacienții cu necroză a căror stare se deteriorează sau nu se ameliorează în decurs de 7–10 zile.
- Decontaminarea selectivă a tractului digestiv utilizând antibiotice cu absorbție sistemică minimă (de ex., polimixina E, tobramicina, amfotericina B) pentru eradicarea florei intestinale poate reduce riscul de infecție pancreatică, dar sunt necesare studii suplimentare înainte ca această metodă să poată fi recomandată.
- La pacienții cu PA și infecție confirmată sau suspectată se recomandă tratament cu antibiotice cu spectru larg, active asupra bacililor enterici aerobi gram-negativi și a organismelor anaerobe. **Imipenem-cilastatin** (500 mg iv. la fiecare 8 ore) a fost utilizat pe scară largă, în prezent existând tendința de a fi înlocuit cu carbapeneme noi (de ex., meropenem). La pacienții



(ERCP, colangiopancreatogramă retrogradă endoscopică [*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*]; SIRS, sindromul de răspuns inflamator sistemic [*systemic inflammatory response syndrome*])

FIGURA 28–1. Algoritm pentru evaluarea și tratamentul pancreatitei acute

alergici la peniciline, ar trebui luată în considerare asocierea dintre o fluorochinolonă (de ex., **ciprofloxacină** sau **levofloxacină**) și **metronidazol**.
- Nu există suficiente date care să susțină utilizarea de rutină a somatostatinei sau octreotidei în tratamentul PA. Antihistaminicele H2 și inhibitorii pompei de protoni cu administrare parenterală nu îmbunătățesc rezultatele terapeutice pentru pacienții cu PA.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- La pacienții cu PA ușoară, se evaluează periodic controlul durerii, statusul hidroelectrolitic și nutriția, în funcție de gradul de durere abdominală și de pierderea de lichide.
- Se transferă pacienții cu PA severă în secția de terapie intensivă pentru monitorizarea continuă a semnelor vitale, a statusului fluidelor și al electroliților, hemoleucogramei, glicemiei, lactat dehidrogenazei, aspartat-aminotransferazei, albuminei serice, ureei și creatininei serice și a INR. Monitorizarea continuă hemodinamică și a gazelor arteriale este esențială. Lipaza serică, amilaza și bilirubina pot fi monitorizate mai puțin frecvent. Se urmăresc semnele de infecție, ameliorarea durerii abdominale și statusul nutrițional adecvat. Severitatea bolii și răspunsul pacientului ar trebui evaluate utilizând o metodă bazată pe dovezi.

PANCREATITA CRONICĂ

FIZIOPATOLOGIE

- PC este consecința inflamației pancreatice de lungă durată și determină distrucția ireversibilă a țesutului pancreatic, cu depuneri de fibrină și insuficiență exocrină și endocrină.
- Consumul cronic de alcool reprezintă cauza principală pentru aproximativ două treimi din cazuri în țările occidentale. Restul cazurilor sunt, în cea mai mare parte, de natură idiopatică, iar un procent redus se înregistrează ca urmare a unor cauze rare, cum ar fi pancreatita autoimună, ereditară și tropicală.
- Etiopatogenia exactă este necunoscută. Activarea celulelor stelate pancreatice de către toxine, stres oxidativ și/sau mediatori ai inflamației pare a fi cauza depunerilor de fibrină.
- Durerea abdominală poate fi cauzată de procesarea centrală disfuncțională a durerii și de sensibilizarea terminațiilor nervoase viscerale. Poate fi explicată, astfel, hiperalgezia întâlnită frecvent la pacienții cu PC însoțită de nevoia utilizării unor metode variate de gestionare a durerii. Alterarea inhibării căilor dureroase somatice și viscerale poate fi, de asemenea, asociată cu apariția durerii în zone aflate la distanță de pancreas.

TABLOU CLINIC

- Principalele caracteristici ale PC sunt durerea abdominală, malabsorbția cu steatoree, scăderea în greutate și diabetul. Icterul apare la aproximativ 10% dintre pacienți.
- Pacienții prezintă, de obicei, dureri intense, penetrante, localizate epigastric sau abdominal, care pot iradia în spate. Durerea apare frecvent după mâncare și în timpul nopții, putând fi asociată cu greață și vărsături.
- La majoritatea pacienților apare steatoreea și azotoreea. Steatoreea este adesea însoțită de diaree și balonare. Poate apărea pierdere în greutate.
- Diabetul pancreatic este o manifestare tardivă asociată, de obicei, cu calcifierea pancreatică.

DIAGNOSTIC

- Diagnosticul se bazează în primul rând pe tabloul clinic și pe investigații imagistice sau pe teste funcționale pancreatice. Imagistica non-invazivă include ecografia abdominală, tomografia computerizată (*computed tomography* – CT) și colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică. Imagistica invazivă include ecografia endoscopică (*endoscopic ultrasonography* – EUS) și colangiopancreatografia retrogradă endoscopică.
- Amilaza și lipaza serice au, de obicei, valori normale sau doar ușor crescute, dar pot fi crescute în exacerbări acute.
- Nivelurile bilirubinei totale, ale fosfatazei alcaline și ale transaminazelor hepatice pot fi crescute în cazul obstrucției ductale biliare. Albumina serică și calciul pot fi scăzute din cauza malnutriției.

- Testele funcționale pancreatice includ:
  - ✓ Tripsinogenul seric (<20 ng/ml valori patologice)
  - ✓ Elastaza pancreatică în materii fecale (<200 µg/g materii fecale valori patologice)
  - ✓ Determinarea cantitativă a grăsimilor în scaun (>7 g/zi valori patologice, materiile fecale trebuie colectate timp de 72 de ore)
  - ✓ Testul de stimulare cu secretină (evaluează secreția duodenală de bicarbonat)
  - ✓ Testul respirator cu trigliceride marcate cu C13 (nu este disponibil în SUA)

TRATAMENT

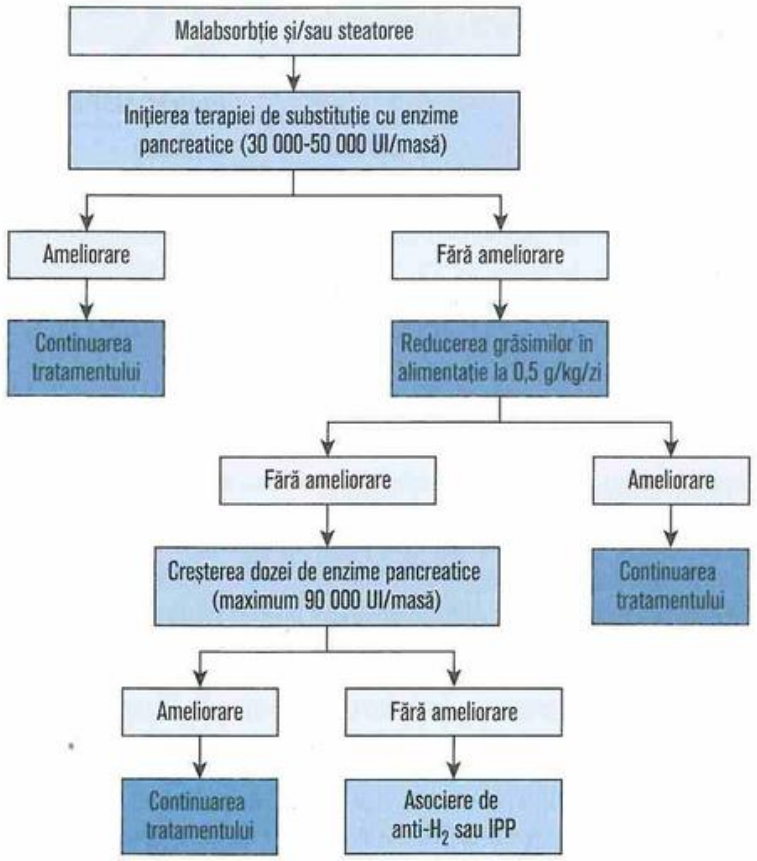
- Obiectivele tratamentului: obiectivele majore pentru PC necomplicată sunt ameliorarea durerii abdominale, tratarea complicațiilor malabsorbției și ale intoleranței la glucoză și îmbunătățirea calității vieții. Obiectivele secundare sunt întârzierea dezvoltării complicațiilor și tratarea afecțiunilor asociate, ca depresia și malnutriția.

Terapie nefarmacologică

- Modificările stilului de viață ar trebui să includă renunțarea la consumul de alcool și la fumat.
- Pacienții cu steatoree trebuie sfătuiți să consume mese frecvente, reduse cantitativ și să reducă aportul alimentar de grăsimi.
- Dacă simptomele nu sunt controlate prin suplimentarea enzimelor, poate fi necesară o dietă săracă în grăsimi. Adoptarea unei diete cu conținut redus de grăsimi și cu aport de aminoacizi purificați poate reduce durerea. Suplimentarea cu trigliceride cu lanț mediu ar trebui luată în considerare la pacienții cu steatoree și la care nu se observă câștig în greutate. Nutriția enterală pe sondă este recomandată pentru pacienții cu consum caloric inadecvat, care continuă să piardă în greutate, dezvoltă complicații sau necesită intervenții chirurgicale.
- Procedurile invazive și intervențiile chirurgicale sunt recomandate, în principal, pentru tratamentul durerii necontrolate și al complicațiilor PC.

Terapie farmacologică

- Controlul durerii ar trebui inițiat cu analgezice opioide slabe (de ex., tramadol, codeină) în tratament continuu (mai degrabă decât „la nevoie") pentru a maximiza eficacitatea. Administrarea analgezicelor cu acțiune rapidă, înainte de mese, poate reduce durerea postprandială. În cazul durerii severe sunt necesare opioide cu potență crescută. În absența contraindicațiilor, ar trebui utilizate, în primul rând, opioide cu administrare orală, înaintea celor parenterale, transdermice sau a altor forme farmaceutice.
  - ✓ **Tramadol** 50–100 mg la fiecare 4–6 ore, fără să se depășească 400 mg pe zi
  - ✓ **Codeină** 30–60 mg la fiecare 6 ore
  - ✓ **Hidrocodonă** 5–10 mg la fiecare 4 până la 6 ore
  - ✓ **Sulfat de morfină (cedare prelungită)** 30–60 mg la fiecare 8–12 ore
  - ✓ **Oxicodonă** 5–10 mg la fiecare 6 ore
  - ✓ **Metadonă** 2,5–10 mg la fiecare 8–12 ore
  - ✓ **Hidromorfonă** 0,5–1 mg la fiecare 4–6 ore
  - ✓ **Plasturi transdermici cu fentanil** 25–100 µg/h la fiecare 72 de ore
- Dacă durerea persistă, în ciuda monoterapiei cu opioide, se poate utiliza terapie adjuvantă. Administrarea de **pregabalină** (inițial 75 mg de două ori pe zi, maximum 300 mg de două ori pe zi) este susținută de cele mai bune dovezi. În cazurile cu control dificil al bolii pot fi utilizați inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (de ex., **paroxetina**), inhibitorii recaptării serotoninei/noradrenalinei (de ex., **duloxetina**) și antidepresivele triciclice.
- Administrarea suplimentelor cu enzime pancreatice pentru controlul durerii (de ex., 4–8 comprimate/capsule dintr-un produs preferat, la fiecare masă, împreună cu un antagonist al receptorilor H2 sau cu un inhibitor al pompei de protoni) poate fi luată în considerare la anumiți pacienți, dar nu există dovezi suficiente care să susțină această abordare în managementul durerii.
- Terapia de substituție cu enzime pancreatice și dieta cu conținut redus de grăsimi constituie baza tratamentului malabsorbției cauzată de PC (**Fig. 28–2**). Această combinație îmbunătățește starea nutrițională și reduce steatoreea. Doza de enzime necesară pentru a asigura o activitate



(anti-H_2, antagonist al receptorilor H_2; IPP, inhibitor al pompei de protoni)

FIGURA 28–2. Algoritm pentru tratamentul malabsorbției și al steatoreei în pancreatita cronică

enzimatică adecvată, astfel încât digestia și absorbția nutrienților să se apropie cât mai mult de normal, este de 30 000 până la 50 000 UI de lipază administrate la fiecare masă. Doza poate fi mărită la maximum 90 000 UI la o masă. Produsele care conțin microsfere gastrorezistente sau minimicrosfere pot fi mai eficiente decât alte forme farmaceutice (**Tabelul 28–2**).

- Efectele adverse ale suplimentelor cu enzime pancreatice sunt, în general, ușoare, dar dozele mari pot provoca greață, diaree și tulburări intestinale. Un efect advers mai grav, dar mai puțin frecvent, îl reprezintă colonopatia fibroasă. Au fost raportate deficite ale vitaminelor liposolubile, ceea ce justifică monitorizarea acestora (în special a vitaminei D).
- Asocierea unui antagonist al receptorilor H_2 sau a unui inhibitor al pompei de protoni poate crește eficacitatea terapiei cu enzime pancreatice, prin creșterea pH-ului gastric și duodenal.
- Administrarea de insulină constituie principalul tratament în diabetul zaharat asociat cu PC. În stadiul incipient al PC se poate utiliza metforminul, care are avantajul suplimentar de reducere a riscului de apariție a cancerului pancreatic.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Se evaluează periodic gravitatea și frecvența durerii abdominale pentru a determina eficacitatea tratamentului analgezic. La pacienții care urmează tratament cu opiode se recomandă monitorizarea constipației și administrare de laxative, la nevoie sau în mod regulat.
- În cazul pacienților care primesc tratament de substituție cu enzime pancreatice pentru tratamentul malabsorbției, se monitorizează periodic greutatea corporală, frecvența și consistența scaunelor.
- Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei la pacienții cu diabet zaharat.

TABEL 28–2 Preparate cu enzime pancreatice disponibile în SUA

Produs	Conținutul enzimatic pe unitate de dozare (unități USP)		
	Lipază	Amilază	Protează
Comprimate			
Viokace™ 10,440 unități de lipază	10,440	39,150	39,150
Viokace™ 20,880 unități de lipază	20,880	78,300	78,300
Capsule gastrorezistente			
Zenpep® 3,000 unități de lipază	3,000	16,000	10,000
Zenpep® 5,000 unități de lipază	5,000	27,000	17,000
Zenpep® 10,000 unități de lipază	10,000	55,000	34,000
Zenpep® 15,000 unități de lipază	15,000	82,000	51,000
Zenpep® 20,000 unități de lipază	20,000	109,000	68,000
Zenpep® 25,000 unități de lipază	25,000	136,000	85,000
Zenpep® 40,000 unități de lipază	40,000	218,000	136,000
Microsfere gastrorezistente cu tampon bicarbonat			
Pertzye™ 8,000 unități de lipază	8,000	30,250	28,750
Pertzye™ 16,000 unități de lipază	16,000	60,500	57,500
Minimicrosfere gastrorezistente			
Creon® 3,000 unități de lipază	3,000	15,000	9,500
Creon® 6,000 unități de lipază	6,000	30,000	19,000
Creon® 12,000 unități de lipază	12,000	60,000	38,000
Creon® 24,000 unități de lipază	24,000	120,000	76,000
Creon® 36,000 unități de lipază	36,000	180,000	114,000
Minicomprimate/microcomprimate gastrorezistente			
Pancreaze® 4,200 unități de lipază	4,200	17,500	10,000
Pancreaze® 10,500 unități de lipază	10,500	43,750	25,000
Pancreaze® 16,800 unități de lipază	16,800	70,000	40,000
Pancreaze® 21,000 unități de lipază	21,000	61,000	37,000
Ultresa™ 13,800 unități de lipază	13,800	27,600	27,600
Ultresa™ 20,700 unități de lipază	20,700	41,400	41,400
Ultresa™ 23,000 unități de lipază	23,000	46,000	46,000

(USP, Farmacopeea Statelor Unite [*United States Pharmacopeia*])

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 39, „Pancreatitis", autori Scott Bolesta și Patricia A. Montgomery din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 29

Ulcerul gastroduodenal

- *Ulcerul gastroduodenal* (UGD) este o eroziune a mucoasei tractului gastrointestinal (GI) superior, formată în prezența acidului gastric și a pepsinei. Etiologia comună este reprezentată de: (1) infecția cu *Helicobacter pylori*, (2) utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) și (3) leziunile gastrice induse de stres (LGIS).

FIZIOPATOLOGIE

- Ulcerele gastrice benigne, eroziunile și gastritele pot apărea în orice zonă a stomacului, cel mai frecvent la nivelul antrului piloric și al micii curburi. Majoritatea ulcerelor duodenale apar în primul segment al duodenului (bulbul duodenal).
- Fiziopatologia este determinată de dezechilibrul dintre factorii de agresiune (acidul gastric și pepsina) și factorii de protecție (apărarea și refacerea mucoasei). Acidul gastric, infecția cu *H. pylori* și utilizarea AINS sunt factori independenți, care contribuie la distrugerea integrității mucoasei. Secreția crescută de acid poate fi implicată în apariția ulcerelor duodenale, dar pacienții cu ulcer gastric au în general secreție normală sau redusă de acid (hipoclorhidrie).
- Secreția de mucus și bicarbonat, apărarea celulară epitelială intrinsecă și circulația sanguină la nivelul mucoasei protejează, în mod normal, mucoasa gastroduodenală de substanțele nocive endogene și exogene. Prostaglandinele (PG) endogene asigură integritatea și refacerea mucoasei. Perturbarea meçanismelor normale de protecție și vindecare a mucoasei permit acidului gastric și pepsinei să ajungă la epiteliul gastric.
- Infecția cu HP determină inflamație la nivelul mucoasei gastrice la toți indivizii purtători, dar numai un număr mic dintre aceștia dezvoltă ulcer sau cancer gastric. Enzimele bacteriene (ureazele, lipazele și proteazele), adeziunea bacteriană și factorii de virulență ai *H. pylori* determină afectarea mucoasei gastrice. HP induce inflamație gastrică prin alterarea răspunsului inflamator al gazdei și deteriorarea celulelor epiteliale.
- AINS neselective (inclusiv acidul acetilsalicilic) produc lezarea mucoasei gastrice prin două mecanisme: (1) iritație directă sau locală a epiteliului gastric și (2) inhibiția sistemică a sintezei PG endogene la nivelul mucoasei. Inhibitorii COX-2 selectivi prezintă un risc mai scăzut de a provoca ulcer și complicații GI asociate acestuia, decât AINS neselective. Asocierea acidului acetilsalicilic cu un inhibitor COX-2 selectiv compromite avantajul acestuia din urmă și determină o creștere a riscului ulcerigen.
- Administrarea corticosteroizilor în monoterapie nu crește riscul de ulcer sau de complicații, dar riscul se dublează în cazul administrării concomitente cu AINS.
- Fumatul este asociat cu UGD, prin întârzierea vindecării ulcerului și creșterea ratei de recurență a acestuia. Riscul este proporțional cu numărul de țigări fumate pe zi.
- Deși nu s-a demonstrat că stresul psihologic ar determina apariția UGD, pacienții cu ulcer pot fi afectați în mod negativ de evenimentele de viață stresante.
- Băuturile carbogazoase, cafeaua, ceaiul, berea, laptele și condimentele pot provoca dispepsie, dar nu par să crească riscul de UGD. Consumul băuturilor alcoolice tari poate determina leziuni acute ale mucoasei gastrice și hemoragii GI superioare, dar nu este clar incriminat în etiologia ulcerelor.

TABLOU CLINIC

- Simptomul cardinal al UGD este durerea abdominală. Durerea este localizată frecvent epigastric și este descrisă ca o arsură, dar se poate prezenta și ca un ușor disconfort, senzație de plenitudine abdominală sau crampă. Durerea nocturnă poate trezi pacientul din somn, adesea între miezul nopții și 3 dimineața.
- În ulcerul duodenal, durerea apare adesea la 1–3 ore după masă și este, de obicei, ameliorată prin ingestia de alimente, în timp ce, în ulcerul gastric, alimentele o pot precipita sau accentua. Antiacidele asigură o ameliorare rapidă la majoritatea pacienților cu ulcer.

- Pirozisul, eructațiile și balonarea însoțesc adesea durerea. Greața, voma și anorexia sunt mai des întâlnite în ulcerele gastrice, comparativ cu cele duodenale și pot fi semne ale unor complicații.
- Severitatea simptomelor prezintă variabilitate interindividuală și poate fi sezonieră, apărând mai frecvent primăvara sau toamna.
- Prezența sau absența durerii epigastrice nu definește un ulcer. Vindecarea ulcerului nu înseamnă neapărat dispariția simptomelor. La fel și invers, absența durerii nu exclude diagnosticul de ulcer, în special în rândul persoanelor în vârstă care pot prezenta ulcer „silențios".
- Complicațiile ulcerului includ hemoragii GI superioare, perforații în cavitatea peritoneală, penetrații în structurile adiacente (de ex., pancreas, tract biliar sau ficat) și stenoză pilorică. Sângerarea poate fi ocultă sau prezentă ca melenă sau hematemeză. Perforația este însoțită de durere bruscă, lancinantă, puternică, cu debut în epigastru și extindere rapidă în întregul abdomen. Simptomele stenozei pilorice apar, de obicei, în decurs de câteva luni și includ sațietate precoce, balonare, anorexie, greață, vomă și scădere în greutate.

DIAGNOSTIC

- La examenul fizic poate fi pusă în evidență sensibilitatea epigastrică, cu localizare între ombilic și apendicele xifoid și care rareori iradiază posterior.
- Analizele de sânge obișnuite nu sunt relevante în stabilirea diagnosticului de UGD. Hematocritul, hemoglobina și testul hemoragiilor oculte în fecale sunt recomandate pentru a detecta sângerările.
- Diagnosticul de UGD depinde de punerea în evidență a leziunii ulceroase prin radiografie sau endoscopie digestivă superioară. Este preferată endoscopia, deoarece oferă un diagnostic mai exact și permite vizualizarea directă a ulcerului.
- Evidențierea infecției cu *H. pylori* poate fi făcută prin teste endoscopice sau non-endoscopice (testul respirator cu uree [*urea breath test* – UBT], detectarea anticorpilor serici sau determinarea antigenului HP din materii fecale). Testarea HP este recomandată numai dacă se planifică instituirea unui tratament de eradicare. În lipsa endoscopiei, determinarea anticorpilor serici este o metodă adecvată pentru a evidenția prezența HP. Testul respirator cu uree și cel de determinare a antigenului HP din materii fecale sunt metodele non-endoscopice de elecție pentru verificarea eradicării infecției cu HP, cu condiția să se efectueze după cel puțin 4 săptămâni de la finalizarea tratamentului, pentru a evita rezultatele fals-negative, cauzate de supresia bacteriană, nu de eradicare.

TRATAMENT

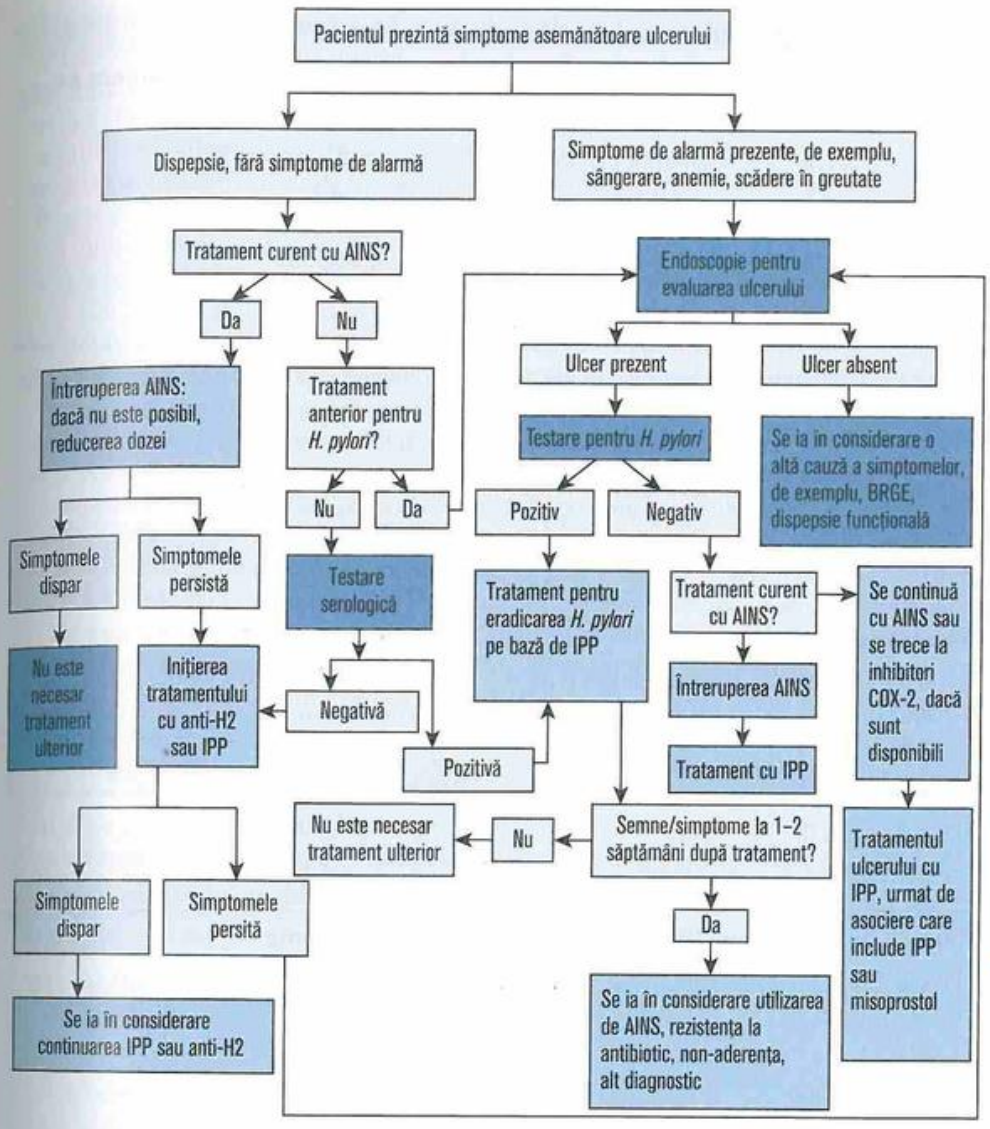
- Obiectivele tratamentului: obiectivele generale sunt ameliorarea durerii, vindecarea ulcerului, prevenirea recurențelor și reducerea complicațiilor asociate. Pentru pacienții cu ulcer activ *H. pylori* pozitiv, cu antecedente de ulcer sau de complicații ale acestuia, obiectivele sunt eradicarea *H. pylori*, vindecarea ulcerului și stabilirea unui regim terapeutic cu un raport favorabil eficacitate-cost. Obiectivul principal în cazul pacienților cu ulcer indus de AINS este vindecarea cât mai rapidă a ulcerului.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- Pacienții cu UGD ar trebui să elimine sau să reducă stresul psihologic, fumatul și administrarea AINS (inclusiv acid acetilsalicilic). Dacă este posibil, pentru ameliorarea durerii ar trebui utilizat **paracetamol** sau un salicilat nonacetilat (de ex., **salsalat**).
- Deși nu este necesară o dietă specială, pacienții ar trebui sfătuiți să evite alimentele și băuturile care provoacă dispepsie sau care exacerbează simptomele (de ex., mâncărurile picante, cafeina și alcoolul).
- Intervenția chirurgicală este necesară rareori, datorită eficacității crescute a farmacoterapiei. Intervenția de urgență poate fi necesară în caz de hemoragie, perforație sau obstrucție.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

- **Figura 29–1** prezintă algoritmul de evaluare și management al pacienților cu simptome dispeptice sau asemănătoare ulcerului.
- Indicațiile pentru tratamentul HP includ ulcerul gastric sau duodenal, limfomul cu țesut limfoid asociat mucoasei (*mucosa-associated lymphoid tissue* – MALT), rezecția postendoscopică a



(COX-2, ciclooxigenaza-2; BRGE, boala de reflux gastroesofagian; *H. pylori, Helicobacter pylori*; anti-H_2, antagonist al receptorilor H_2; AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; IPP, inhibitor al pompei de protoni)

FIGURA 29–1. Ghid de evaluare și management al pacienților cu simptome dispeptice sau asemănătoare ulcerului

cancerului gastric și dispepsia neinvestigată. Tratamentul ar trebui să fie eficient, bine tolerat, convenabil și să aibă un cost adecvat.

- Tratamentul de primă linie pentru eradicarea infecției cu HP constă, de obicei, în triplă terapie cu un IPP, cu durata de 14 zile. Dacă se impune reluarea terapiei, regimul de salvare ar trebui să includă fie alte antibiotice, fie terapie cvadruplă cu sare de bismut, metronidazol, tetraciclină și IPP (**Tabelul 29–1**).
- Terapia cvadruplă bazată pe săruri de bismut este recomandată ca alternativă la pacienții alergici la peniciline. Toate medicamentele, cu excepția IPP, se recomandă să se administreze în timpul mesei și înainte de culcare.
- În cazul terapiei secvențiale, antibioticele se administrează succesiv, nu concomitent. Raționamentul constă în utilizarea inițială a antibioticelor la care se dezvoltă rareori rezistență (de ex., amoxicilină) pentru a reduce încărcătura bacteriană și numărul microorganismelor rezistente preexistente, urmată de administrarea altor antibiotice (de ex., claritromicină și metronidazol) pentru a distruge și restul microorganismelor. Avantajul potențial al obținerii unei rate de

TABEL 29-1 Scheme terapeutice folosite pentru eradicarea *Helicobacter pylori*

Medicament #1	Medicament #2	Medicament #3	Medicament #4
Terapia triplă bazată pe IPP[a]			
IPP o dată sau de două ori pe zi[b]	Claritromicină 500 mg de două ori pe zi	Amoxicilină 1 g de două ori pe zi sau metronidazol 500 mg de două ori pe zi	
Terapia cvadruplă bazată pe săruri de bismut[a]			
IPP sau anti-H2 o dată sau de două ori pe zi[b,c]	Subsalicilat de bismut[d] 525 mg de patru ori pe zi	Metronidazol 250–500 mg de patru ori pe zi	Tetraciclină 500 mg de patru ori pe zi
Terapia cvadruplă fără bismut sau terapia „concomitentă"[e]			
IPP o dată sau de două ori pe zi în zilele 1–10[b]	Claritromicină 250–500 mg de două ori pe zi în zilele 1–10	Amoxicilină 1 g de două ori pe zi în zilele 1–10	Metronidazol 250–500 mg de două ori pe zi în zilele 1–10
Terapia secvențială[e]			
IPP o dată sau de două ori pe zi, în zilele 1–10[b]	Amoxicilină 1 g de două ori pe zi în zilele 1–5	Metronidazol 250–500 mg de două ori pe zi în zilele 6–10	Claritromicină 250–500 mg de două ori pe zi în zilele 6–10
Terapia hibridă[e]			
IPP o dată sau de două ori pe zi în zilele 1–14[b]	Amoxicilină 1 g de două ori pe zi în zilele 1–14	Metronidazol 250–500 mg de două ori pe zi în zilele 7–14	Claritromicină 250–500 mg de două ori pe zi în zilele 7–14
Terapia de linia a doua (de salvare) pentru infecții persistente			
IPP sau anti-H2 o dată sau de două ori pe zi[b,c]	Subsalicilat de bismut[d] 525 mg de patru ori pe zi	Metronidazol 250–500 mg de patru ori pe zi	Tetraciclină 500 mg de patru ori pe zi
IPP o dată sau de două ori pe zi[b,f]	Amoxicilină 1 g de două ori pe zi	Levofloxacină 250 mg de două ori pe zi	

(Anti-H2, antagonist al receptorilor H2; IPP, inhibitor al pompei de protoni)

[a]Cu toate că tratamentul de 7 zile este minim eficient, durata recomandată este de 10 până la 14 zile. Administrarea medicamentului antisecretor poate fi continuată după terminarea tratamentului antimicrobian pentru pacienții cu antecedente de complicații ale ulcerului (de ex., hemoragie) sau la fumătorii inveterați.

[b]Doza standard pentru vindecarea ulcerului peptic, administrată o dată sau de două ori pe zi.

[c]Doza standard de anti-H2 pentru vindecarea ulcerului poate fi folosită în locul IPP.

[d]Subcitratul de bismut și potasiu (*biskalcitrate*) 140 mg este sarea de bismut condiționată sub formă de capsule (Pylera) împreună cu metronidazol 125 mg și tetraciclină 125 mg; se administrează câte trei capsule la fiecare masă și încă trei înainte de culcare; acestei terapii i se asociază o doză standard de IPP de două ori pe zi. Durata terapiei este de 10 zile.

[e]Necesită validare ca terapie de primă linie în Statele Unite.

[f]Necesită validare ca terapie de salvare în Statele Unite.

eradicare mai înalte necesită validarea în Statele Unite înainte ca această schemă de tratament să fie recomandată ca terapie de primă linie pentru eradicarea *H. pylori*.

- *Terapia cvadruplă fără bismut* (denumită și terapia „concomitentă") conține un IPP, amoxicilină, claritromicină și metronidazol administrate concomitent, în doze standard, timp de 10 zile. Terapia hibridă presupune 7 zile de terapie dublă (IPP și amoxicilină) urmată de 7 zile de terapie cvadruplă (IPP, amoxicilină, claritromicină și metronidazol). Atât terapia cvadruplă fără bismut, cât și terapia hibridă au demonstrat o rată superioară de eradicare comparativ cu tripla

terapie tradițională, deși rate asemănătoare de eradicare sunt de așteptat în zonele geografice cu rezistență antimicrobiană scăzută.

- Dacă tratamentul inițial eșuează în eradicarea HP, terapia de a doua linie (de salvare) ar trebui: (1) să conțină antibiotice care nu au fost incluse în schema terapeutică inițială, (2) să utilizeze antibiotice la care este improbabilă dezvoltarea rezistenței, (3) să includă un medicament cu acțiune locală (de ex., sare de bismut) și (4) să aibă durata extinsă la 14 zile. Terapia cvadruplă de 14 zile pe bază de IPP și sare de bismut este terapia de a doua linie cea mai utilizată după eșecul schemei de tratament cu IPP–amoxicilină–claritromicină. Tripla terapie cu levofloxacină, amoxicilină și un IPP poate fi o alternativă în tratamentul de a doua linie și ar putea fi mai bine tolerată decât terapia cvadruplă bazată pe asocierea IPP–bismut.
- Pacienții cu ulcere induse de AINS ar trebui testați pentru a determina prezența infecției cu *H. pylori*. Dacă rezultatul este pozitiv, se inițiază tratamentul cu tripla terapie conținând un IPP. În absența infecției cu *H. pylori*, se întrerupe administrarea AINS și se începe tratamentul standard de patru săptămâni cu IPP, anti-H_2 sau sucralfat (**Tabelul 29–2**). IPP sunt preferați deoarece asigură o ameliorare a simptomelor și o vindecare mai rapidă a ulcerului. Dacă administrarea de AINS trebuie continuată în ciuda prezenței ulcerului, se începe tratamentul cu IPP (dacă *H. pylori* este absent) sau cu triplă terapie bazată pe IPP (dacă *H. pylori* este prezent). Tratamentul cu IPP trebuie continuat timp de 8 până la 12 săptămâni dacă AINS nu poate fi întrerupt. Pentru pacienții cu risc crescut de complicații se recomandă asocierea cu un IPP sau cu misoprostol sau înlocuirea cu un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei-2 (COX-2).
- Tratamentul de întreținere cu IPP sau anti-H_2 este justificat doar pentru pacienții cu risc crescut de complicații, pentru cei la care terapia de eradicare a HP a fost ineficientă sau cu ulcere HP negative.

TABEL 29–2 Medicamente și posologie

Medicament	Denumire comercială	Doză inițială	Doză uzuală
Inhibitori ai pompei de protoni			
Omeprazol	Prilosec, altele	40 mg zilnic	20–40 mg/zi
Omeprazol + bicarbonat de sodiu	Zegerid	40 mg zilnic	20–40 mg/zi
Lansoprazol	Prevacid, altele	30 mg zilnic	15–30 mg/zi
Rabeprazol	Aciphex	20 mg zilnic	20–40 mg/zi
Pantoprazol	Protonix, altele	40 mg zilnic	40–80 mg/zi
Esomeprazol	Nexium	40 mg zilnic	20–40 mg/zi
Dexlansoprazol	Dexilant	30–60 mg zilnic	30–60 mg/zi
Antagoniști ai receptorilor H_2			
Cimetidină	Tagamet, altele	300 mg de patru ori pe zi, 400 mg de două ori pe zi sau 800 mg înainte de culcare	800–1600 mg/zi în doze divizate
Famotidină	Pepcid, altele	20 mg de două ori pe zi sau 40 mg înainte de culcare	20–40 mg/zi
Nizatidină	Axid, altele	150 mg de două ori pe zi sau 300 mg înainte de culcare	150–300 mg/zi
Ranitidină	Zantac, altele	150 mg de două ori pe zi sau 300 mg înainte de culcare	150–300 mg/zi
Protectoare ale mucoasei			
Sucralfat	Carafate, altele	1 g de patru ori pe zi sau 2 g de două ori pe zi	2–4 g/zi
Misoprostol	Cytotec	100–200 µg de patru ori pe zi	400–800 µg/zi

- În cazul pacienților cu ulcere refractare la tratament este necesară efectuarea endoscopiei superioare pentru confirmarea ulcerului nevindecat, excluderea malignității și evaluarea prezenței infecției cu *H. pylori*. Pacienții *H. pylori* pozitivi ar trebui să urmeze tratamentul de eradicare. În cazul pacienților cu ulcer *H. pylori* negativ, doze mai mari de IPP (de ex., omeprazol 40 mg/zi) asigură vindecarea majorității ulcerelor. Frecvent, este necesar tratamentul continuu cu IPP pentru a menține procesul de vindecare. Pacienții cu ulcer gastric refractar pot necesita intervenție chirurgicală din cauza posibilității de malignizare.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Se monitorizează ameliorarea durerii ulceroase, apariția eventualelor reacții adverse și a interacțiunilor medicamentoase.
- Durerea epigastrică dispare, în mod normal, în câteva zile de la întreruperea administrării AINS și în decursul a 7 zile de la inițierea terapiei antiulceroase. Pacienții cu UGD necomplicat sunt, în general, asimptomatici după tratamentul cu oricare dintre terapiile recomandate.
- Simptomele persistente sau recurente în următoarele 14 zile după încheierea tratamentului sugerează eșecul vindecării ulcerului sau al eradicării *H. pylori* sau posibilitatea unui alt diagnostic, precum boala de reflux gastroesofagian.
- Pentru majoritatea pacienților cu ulcere necomplicate HP pozitive nu este necesară confirmarea vindecării ulcerului sau a eradicării HP.
- Pacienții care utilizează AINS trebuie monitorizați atent pentru detectarea semnelor sau a simptomelor de sângerare, obstrucție, penetrație sau perforație.
- Endoscopia de control este justificată la pacienții cu recurență frecventă a simptomelor, boală refractară, complicații sau suspiciune de hipersecreție gastrică.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 33, „Peptic Ulcer Disease and Related Disorders", autori Bryan L. Love și Phillip L. Mohorn, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Barbara G. Wells

CAPITOLUL 30

Contracepția

- *Contracepția* reprezintă evitarea sarcinii prin împiedicarea întâlnirii dintre spermatozoid și ovulul matur sau prin împiedicarea implantării ovulului fertilizat la nivel endometrial.

CICLUL MENSTRUAL

- Durata medie a ciclului menstrual este de 28 de zile (interval 21–40 de zile). Prima zi a ciclului menstrual este ziua 1, care marchează începutul fazei foliculare. Ovulația are loc, de obicei, în ziua 14. După ovulație, începe faza luteală și durează până la începutul următorului ciclu.
- Hipotalamusul secretă gonadoliberina (hormonul eliberator de gonadotropine), care stimulează hipofiza anterioară pentru a secreta gonadotropine, hormonul de stimulare foliculară (*follicule-stimulating hormone* – FSH) și hormonul luteinizant (*luteinizing hormone* – LH).
- În faza foliculară, nivelurile FSH cresc și determină recrutarea unui grup mic de foliculi pentru creștere continuă. Între zilele 5 și 7, unul dintre acești foliculi devine foliculul dominant, care ulterior se rupe pentru a elibera ovocitul. Foliculul dominant secretă cantități crescute de estradiol și inhibină, producând un feedback negativ asupra secreției de gonadoliberină și FSH.
- Foliculul dominant continuă să crească și să sintetizeze estradiol, progesteron și androgen. Estradiolul oprește fluxul menstrual din ciclul anterior, îngroașă mucoasa endometrială și produce mucus cervical subțire și apos. FSH reglează aromatazele care induc conversia androgenilor la estrogeni la nivel folicular.
- Hipofiza eliberează pulsația de LH de la mijlocul ciclului menstrual, care stimulează fazele finale ale maturării foliculare și ovulația. Ovulația are loc la 24–36 de ore după atingerea vârfului secreției de estradiol și la 10–16 ore după vârful de LH.
- Din punct de vedere clinic, pulsația de LH este cel mai util semn al apropierii ovulației. Concepția are rata cea mai mare de succes atunci când contactul sexual are loc de la două zile înainte de ovulație, până în ziua ovulației.
- După ovulație, foliculii luteinizați care rămân, devin corpul galben (*corpus luteum*), care sintetizează androgen, estrogen și progesteron (**Fig. 30–1**).
- Dacă se produce sarcina, gonadotropina corionică umană previne regresia corpului galben și stimulează producția continuă de estrogen și progesteron. Dacă nu se produce sarcina, corpul galben degenerează, nivelurile de progesteron scad și are loc menstruația.

TRATAMENT

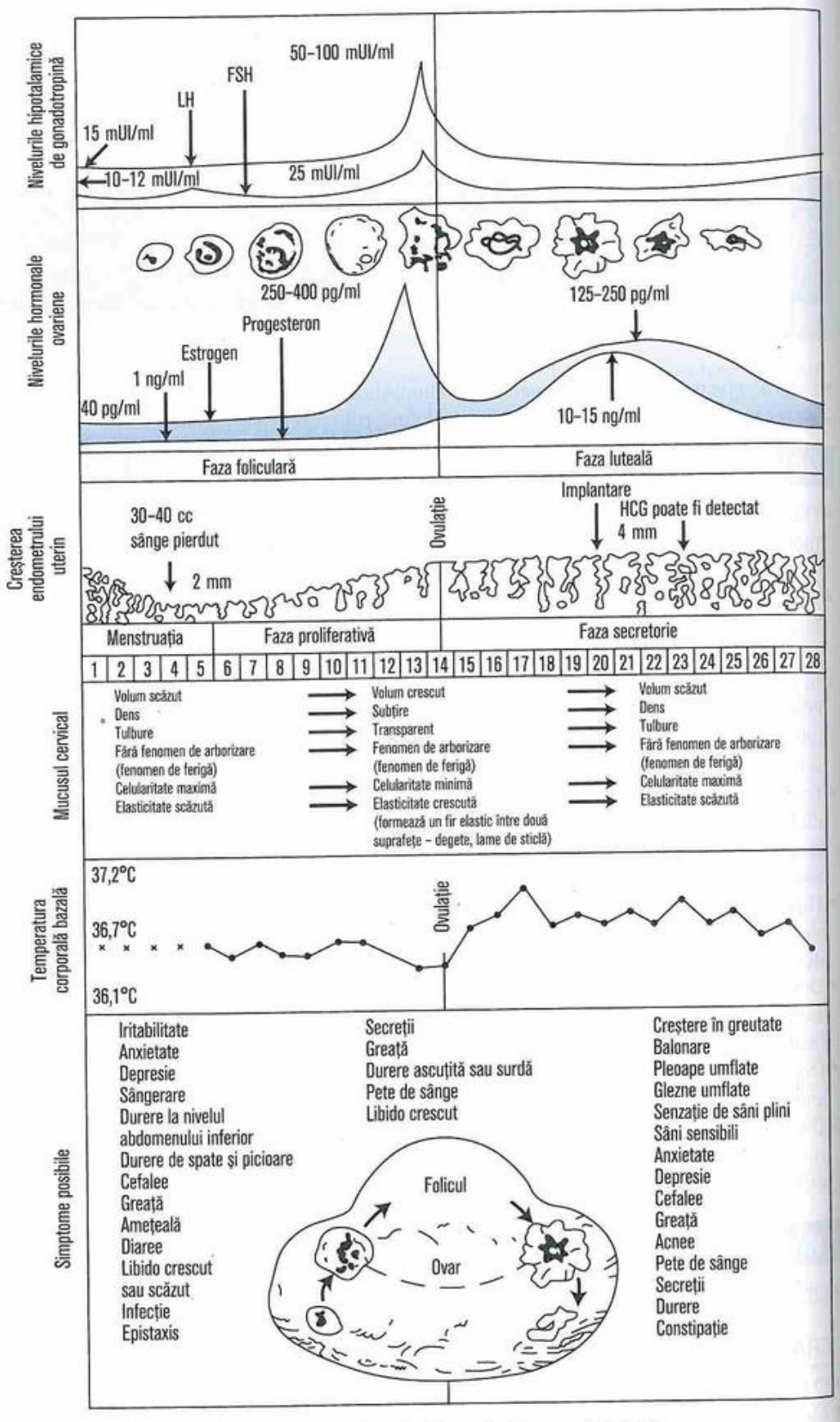
- Obiectivul tratamentului: prevenirea instalării sarcinii în urma contactului sexual.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- O comparație între metodele de contracepție non-hormonale este prezentată în **Tabelul 30–1**.
- Metoda abstinenței (*ritm*) este asociată cu o rată relativ crescută de sarcină.

Tehnici de barieră

- Diafragmele sunt eficace datorită efectului lor de barieră și datorită spermicidului plasat la nivelul lor înainte de introducere. Diafragma trebuie introdusă cu până la 6 ore înainte de contactul sexual și trebuie lăsată cel puțin 6 ore după. Nu trebuie lăsată la nivel vaginal mai mult de 24 de ore, din cauza riscului de sindrom de șoc toxic (SST).



(FSH, hormon de stimulare foliculară; HCG, gonadotropina corionică umană; LH, hormon luteinizant)
LH: 15 mUI/ml = 15 UI/l; 50 la 100 mUI/ml = 50 la 100 UI/l.
FSH: 10 la 12 mUI/ml = 10 la 12 UI/l; 25 mUI/ml = 25 UI/l.
Estrogen: 40 pg/ml = ~150 pmol/l; 250 la 400 pg/ml = ~920 la 1470 pmol/l; 125 la 250 pg/ml = ~460 la 920 pmol/l.
Progesteron: 1 ng/ml = 3 nmol/l; 10 la 15 ng/ml = ~30 la 50 nmol/l.

FIGURA 30–1. Evenimentele din cadrul ciclului menstrual ideal, de 28 de zile. (*Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, et al. Contraceptive Technology. 21st ed. Ardent New York: Median, Inc.; 2015.*)

TABEL 30–1 *Comparație între metodele non-hormonale de contracepție*

Metodă	Contraindicații absolute	Avantaje	Dezavantaje	Procentul de femei care au rămas însărcinate[a]	
				Utilizare perfectă	Utilizare tipică
Prezervative, bărbați	Alergie la latex sau cauciuc	Preț scăzut Protecție contra BTS, inclusiv HIV (doar cele cu latex)	Rată de eșec crescută Greu acceptat Se poate rupe Eficacitate scăzută la utilizarea lubrifianților pe bază de ulei Posibile reacții alergice la latex, la ambii parteneri	2	18
Prezervative, femei	Alergie la poliuretan Istoric de SST	Poate fi introdus/pus chiar înainte de contactul sexual sau din timp Protecție contra BTS, inclusiv HIV	Rată de eșec crescută Neplăcut faptul că inelul prezervativului ajunge în afara vaginului Stânjenitor	5	21
Diafragmă cu spermicid	Alergie la latex, cauciuc sau spermicid ITU recurente Istoric de SST Anatomie ginecologică anormală	Preț scăzut Incidență scăzută de neoplazie cervicală Protecție contra BTS, limitată	Rată de eșec crescută Eficacitate scăzută odată cu creșterea frecvenței contactelor sexuale Incidență crescută a ITU de origine vaginală cu fungi, a SST Eficacitate scăzută la utilizarea lubrifianților pe bază de ulei Iritație cervicală	6	12

(continuare)

TABEL 30–1 **Comparație între metodele non-hormonale de contracepție (*continuare*)**

Metodă	Contraindicații absolute	Avantaje	Dezavantaje	Procentul de femei care au rămas însărcinate[a]	
				Utilizare perfectă	Utilizare tipică
Calotă (cupolă) cervicală (FemCap)	Alergie la spermicide Istoric de SST Anatomie ginecologică anormală Rezultat anormal al testului Papanicolau	Preț scăzut Fără latex Protecție contra BTS, limitată FemCap este reutilizabil până la 2 ani	Rată de eșec crescută Eficacitate redusă după naștere (vaginală) Nu poate fi utilizat în timpul ciclului menstrual	9	16[b]
Spermicide	Alergie la spermicide	Preț scăzut	Rată de eșec crescută Trebuie reaplicat înainte de fiecare contact sexual Poate crește riscul de transmitere a infecției cu HIV Nu oferă protecție impotriva BTS	18	28
Burete (Today)	Alergie la spermicide ITU recurente Istoric de SST Anatomie ginecologică anormală	Preț scăzut	Rată de eșec crescută Eficacitate redusă după naștere (vaginală) Nu poate fi utilizat în timpul ciclului menstrual Nu oferă protecție împotriva BTS	9[c]	12[d]

(HIV, virusul imunodeficienței umane; BTS, boală cu transmitere sexuală, SST, sindromul de șoc toxic; ITU, infecție a tractului urinar)

[a]Ratele de eșec în Statele Unite în primul an de utilizare.

[b]Rata de eșec cu FemCap raportată a fi 24% pe conținutul unui ambalaj.

[c]Rata de eșec cu buretele Today raportată a fi de 20% la femeile care au născut.

[d]Rata de eșec cu buretele Today raportată a fi de 32% la femeile care au născut.

- Calota (cupola) cervicală poate fi inserată cu 6 ore înainte de contactul sexual și nu ar trebui să fie păstrată mai mult de 48 de ore, pentru a reduce riscul de SST. La utilizarea diafragmelor sau a calotelor cervicale se recomandă utilizarea prezervativelor pentru a asigura protecția împotriva bolilor cu transmitere sexuală (BTS), inclusiv a virusului imunodeficienței umane (HIV).
- Cele mai multe tipuri de prezervative produse în Statele Unite sunt din latex, care este impermeabil pentru virusuri, dar ~5% sunt realizate din intestin de miel, care nu este impermeabil la virusuri. Produse vaginale pe bază de uleiuri minerale (de ex., Cleocin cremă vaginală, Premarin cremă vaginală etc.) pot scădea proprietățile de barieră ale latexului. Utilizarea prezervativelor împreună cu spermicidele nu este recomandată, deoarece nu oferă o protecție suplimentară împotriva sarcinii sau a BTS și pot determina creșterea vulnerabilității la infecția cu HIV.
- Prezervativul feminin (Reality) acoperă labiile, precum și cervixul. Cu toate acestea, rata de producere a sarcinii este mai mare decât la utilizarea prezervativelor masculine.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

- **Tabelul 30–2** compară ratele de apariție a sarcinii și ratele de continuare pentru metodele contraceptive farmacologice.

Spermicide și tehnici de barieră implantabile cu spermicide

- Cele mai multe spermicide conțin nonoxynol-9, un surfactant care distruge peretele celular al spermatozoizilor și împiedică intrarea la nivelul orificiului cervical. Nonoxynol-9 nu oferă protecție împotriva BTS, iar când este utilizat de mai mult de două ori pe zi, crește riscul de transmitere a infecției cu HIV.
- **Buretele vaginal contraceptiv (Today)** conține nonoxynol-9 și oferă protecție pentru 24 de ore. După contactul sexual, buretele trebuie lăsat la nivel vaginal cel puțin 6 ore. Acesta nu trebuie lăsat la nivel vaginal pentru mai mult de 24–30 de ore pentru a reduce riscul de SST. Produsul este disponibil fără prescripție medicală.

Contracepția hormonală

COMPOZIȚIE ȘI FORMULĂRI

- Contraceptivele hormonale conțin fie o combinație de estrogen sintetic și progestativ sintetic, fie doar progestativ.

TABEL 30–2 Ratele de apariție a sarcinii și de continuare pentru diverse metode contraceptive farmacologice

Metodă	Sarcină Utilizare tipică (%)	Sarcină Utilizare ideală (%)	Continuarea după 1 an (%)
Contraceptive orale combinate	9	<1	71
Plasture transdermic cu contraceptive hormonale combinate	9	<1	–
Inel vaginal cu contraceptive hormonale combinate	9	<1	–
Medroxiprogesteron acetat depot	6	<1	70
Dispozitiv intrauterin cu cupru	<1	<1	78
Dispozitiv intrauterin cu levonorgestrel	<1	<1	80
Implant numai cu progestativ	<1	<1	88

- Progestativele îngroașă mucoasa cervicală, întârzie transportul spermatozoizilor și induc atrofie endometrială. De asemenea, progestativele blochează pulsația de LH, astfel inhibând ovulația. Estrogenii suprimă eliberarea de FSH (care poate contribui la blocarea pulsației de LH) și stabilizează mucoasa endometrială asigurând controlul ciclului menstrual.

COMPONENTE

- **Tabelul 30–3** prezintă contraceptivele orale (CO) disponibile în SUA, în funcție de denumirea comercială și compoziția hormonală. **Mestranolul** trebuie convertit la **etinilestradiol (EE)** la nivel hepatic, pentru a fi activ. Acesta este cu ~50% mai puțin potent decât EE.
- Progestativele variază în funcție de activitatea progestativă și diferă în ceea ce privește efectele estrogenic, antiestrogenic și antiandrogenic. Proprietățile lor estrogenice și antiestrogenice sunt datorate faptului că progestativele sunt metabolizate la substanțe estrogenice. Activitatea androgenică depinde de prezența globulinei de legare a hormonilor sexuali (testosteron) și de raportul de activitate androgen-la-progesteron. Dacă nivelurile globulinei de legare a hormonilor sexuali scad, nivelurile testosteronului liber cresc, și reacțiile adverse androgenice sunt mai evidente.

ASPECTE LEGATE DE UTILZAREA CONTRACEPTIVELOR HORMONALE COMBINATE (CHC)

- Înainte de prescrierea unui CHC este necesar să se obțină istoricul medical al pacientei, să se măsoare tensiunea arterială și să se discute cu aceasta riscurile, beneficiile și reacțiile adverse.
- Beneficiile non-contraceptive ale contraceptivelor orale includ diminuarea crampelor menstruale și a durerii din timpul ovulației; diminuarea pierderilor de sânge la menstruație; reglarea menstruației; scăderea incidenței anemiei feriprive; reducerea riscului de cancer ovarian și endometrial; reducerea riscului de chisturi ovariene, sarcini ectopice, boală inflamatorie pelvină, endometrioză, fibrom uterin și tumori benigne ale sânului.
- Simptomele severe care pot fi asociate utilizării CHC și monitorizarea contracepției hormonale sunt prezentate în **Tabelele 30–4**, respectiv **30–5**.
- O problemă importantă a CHC este lipsa protecției împotriva BTS. Este necesar să se încurajeze utilizarea prezervativelor pentru a preveni BTS.
- **Tabelul 30–6** prezintă criteriile gradate de eligibilitate pentru utilizarea contraceptivelor.

Femei peste 35 de ani

- Utilizarea de CHC care conțin mai puțin de 50 μg de estrogen poate fi luată în considerare la femeile nefumătoare cu vârstă peste 35 de ani.
- CHC nu sunt recomandate la femeile cu vârsta peste 35 de ani care prezintă migrenă, hipertensiune arterială necontrolată, care fumează sau care au diabet cu afectare vasculară.
- Studiile nu au demonstrat o creștere a riscului de boli cardiovasculare la utilizarea de CHC cu doze mici de hormoni la femeile sănătoase, fără obezitate.

Femei fumătoare

- Femeile cu vârsta peste 35 de ani, care fumează și utilizează CO, prezintă un risc crescut de infarct miocardic; de aceea, la acest grup, clinicienii ar trebui să prescrie CHC cu precauție, sau chiar să nu le prescrie. CHC sunt contraindicate la femeile cu vârsta peste 35 de ani, care fumează mai mult de 15 țigări pe zi, riscurile depășind beneficiile chiar și la femeile care fumează mai puțin de 15 țigări pe zi. La acest grup ar trebui luate în considerare metode care conțin doar progestative.

Hipertensiune arterială

- CHC, indiferent de doza de estrogen, poate cauza creșteri ușoare ale tensiunii arteriale (6–8 mmHg). La femeile cu hipertensiune arterială, CO au fost asociate cu un risc crescut de infarct miocardic (IM) și accident vascular cerebral. Utilizarea CHC cu doze mici este acceptabilă la femeile cu vârsta sub 35 de ani, cu hipertensiunea arterială controlată medicamentos și monitorizată.
- O tensiune arterială sistolică mai mare sau egală cu 160 mmHg sau diastolică mai mare sau egală cu 100 mmHg reprezintă o contraindicație pentru utilizarea CHC. Femeile cu o tensiune arterială sistolică între 140 și 159 sau diastolică între 90 și 99 mmHg ar trebui să evite CHC, deoarece, în general, riscurile depășesc beneficiile.

TABEL 30–3 *Compoziția celor mai prescrise contraceptive orale în SUA*[a]

Produs	Estrogen	Micrograme[b]	Progestativ	Miligrame[b]	Pete de sânge și sângerări intermenstruale
50 µg estrogen					
Ogestrel 0,5/50	Etinilestradiol	50	Norgestrel	0,5	4,5
Zovia 1/50	Etinilestradiol	50	Etinodiol diacetat	1	13,9
Sub-50 µg estrogen monofazice					
Aubra, Aviane, Falmina, Lessina, Lutera, Orsythia, Sronyx, levonorgestrel/EE	Etinilestradiol	20	Levonorgestrel	0,1	26,5
Brevicon, Modicon, Necon 0,5/35, Nortrel 0,5/35 Wera	Etinilestradiol	35	Noretindronă	0,5	24,6
Zovia 1/35, Kelnor 1/35	Etinilestradiol	35	Etinodiol diacetat	1	37,4
Apri, Desogen, desogestrel/EE, Emoquette, Ortho-Cept, Reclipsen, Enskyce	Etinilestradiol	30	Desogestrel	0,15	13,1
Levora, ChatealPortia, Altavera, Kurvelo, Marlissa	Etinilestradiol	30	Levonorgestrel	0,15	14
Gildess Fe 1/20, Junel 1/20, Junel Fe 1/20, Loestrin 1/20; Fe 1/20, Microgestin 1/20; Fe 1/20, Trina Fe 1/20	Etinilestradiol	20	Noretindronă 1 mg	1	26,5
Gildess Fe 1,5/30, Junel 1,5/30, Junel Fe 1,5/30, Loestrin Fe 1,5/30, Microgestin 1,5/30, Microgestin Fe 1,5/30, Larin (Fe) 1,5/30	Etinilestradiol	30	Noretindronă acetat	1,5	25,2
Cryselle, Elinest, Lo-Ovral, Low-Ogestrel	Etinilestradiol	30	Norgestrel	0,3	9,6
Necon 1/35, Norinyl 1+35, Nortrel 1/35, Ortho-Novum 1/35, Alyacen 1/35, Cyclafem 1/35, Dasetta 1/35, Pirmella 1/35	Etinilestradiol	35	Noretindronă	1	14,7
Estarylla, Norgestimate/ethinyl estradiolOrtho-Cyclen, Mononessa, Mono-Linyah, Previfem, Sprintec	Etinilestradiol	35	Norgestimat	0,25	14,3
Balziva, Femcon Fe chewable, Zenchent, Briellyn, Gildagia, Philith, Wymzya masticabile, Vyfemla	Etinilestradiol	35	Noretindronă	0,4	11

(*continuare*)

TABEL 30–3 Compoziția celor mai prescrise contraceptive orale în SUA[a] (*continuare*)

Produs	Estrogen	Micrograme[b]	Progestativ	Miligrame[b]	Pete de sânge și sângerări intermenstruale
Yasmin, Ocella, Safyral, Syeda, Zarah, drospirenone/EE	Etinilestradiol	30	Drospirenonă	3	14,5
Generess Fe masticabile, Layolis Fe, norethindrone/EE	Etinilestradiol	25	Noretindronă	0,8	14,5
Sub-50 µg estrogen monofazice ciclu extins					
Lo Loestrin-24 FE[c]	Etinilestradiol	10	Noretindronă	1	50[e]
Larin (Fe) 1/20, Minastrin 24 Fe masticabile	Etinilestradiol	20	Noretindronă	1	50[e]
Amethia Lo, Camrese Lo, levonorgestrel/EE, LoSeasonique	Etinilestradiol	20/10	Levonorgestrel	0,1	50[e]
Amethyst	Etinilestradiol	20	Levonorgestrel	0,09	52[e]
Introvale, levonorgestrel/EE, Jolessa, Quasense[d]	Etinilestradiol	30	Levonorgestrel	0,15	58,5[e]
Amethia, Ashlyna, Daysee, Seasonique	Etinilestradiol	30/10	Levonorgestrel	0,15	50[e]
Quartette	Etinilestradiol	20/25/30/10	Levonorgestrel	0,15	50[e]
Beyaz, Gianvi, Loryna, Nikki, Vestura, Yazc	Etinilestradiol	20	Drospirenonă	3	52,5[e]
Sub-50 µg estrogen multifazice					
Caziant, Cyclessa, Velivet	Etinilestradiol	25 (7) 25 (7) 25 (7)	Desogestrel	0,1 (7) 0,125 (7) 0,15 (7)	11,1
Tilia Fe, Tri-Legest Fe	Etinilestradiol Etinilestradiol Etinilestradiol	20 (5) 30 (7) 35 (9)	Noretindronă acetat Noretindronă acetat Noretindronă acetat	1 (5) 1 (7) 1 (9)	21,7
Kariva, Mircette, Azurette, Viorele	Etinilestradiol Etinilestradiol	20 (21) 10 (5)	Desogestrel Desogestrel	0,15 (21)	19,7
Necon 10/11	Etinilestradiol Etinilestradiol	35 (10) 35 (11)	Noretindronă Noretindronă	0,5 (10) 1 (11)	17,6

Ortho-Novum 7/7/7, Nortrel 7/7/7, Necon 7/7/7, Alyacen 7/7/7, Cyclafem 7/7/7, Dasetta 7/7/7, Pirmella 7/7/7	Etinilestradiol Etinilestradiol Etinilestradiol	35 (7) 35 (7) 35 (7)	Noretindronă Noretindronă Noretindronă	0,5 (7) 0,75 (7) 1 (7)	14,5
Ortho Tri-Cyclen, Trinessa, Tri-Previfem, Tri-Sprintec, Tri-Estarylla, Tri-Linyah, Norgestimate/EE	Etinilestradiol Etinilestradiol Etinilestradiol	35 (7) 35 (7) 35*(7)	Norgestimat Norgestimat Norgestimat	0,18 (7) 0,215 (7) 0,25 (7)	17,7
Ortho Tri-Cyclen Lo, Norgestimate/EE	Etinilestradiol Etinilestradiol Etinilestradiol	25 (7) 25 (7) 25 (7)	Norgestimat Norgestimat Norgestimat	0,18 (7) 0,215 (7) 0,25 (7)	11,5
Aranelle, Leena, Tri-Norinyl	Etinilestradiol Etinilestradiol Etinilestradiol	35 (7) 35 (9) 35 (5)	Noretindronă Noretindronă Noretindronă	0,5 (7) 1 (9) 0,5 (5)	25,5
Enpresse, Trivora, Levonest Myzilra	Etinilestradiol Etinilestradiol Etinilestradiol	30 (6) 40 (5) 30 (10)	Levonorgestrel Levonorgestrel Levonorgestrel	0,05 (6) 0,075 (5) 0,125 (10)	
Natazia	Estradiol valerat	3 (2) 2 (22) 1 (2)	Dienogest	0 (2) 2 (5) 3 (17) 0 (4)	
Numai progestativ					
Camila, Errin, Heather, JencyclaJolivette, Lyza, Ortho Micronor, Nor-QD, Nora-BE, norethindrone	Etinilestradiol	–	Noretindronă	0,35	42,3

[a] Regim de 28 de zile (21 de zile – pilule active, apoi 7 zile interval fără pilule) dacă nu este menționat altfel.
[b] Numărul din paranteză se referă la numărul de zile în care doza este administrată la contraceptivele orale multifazice.
[c] Regim de 28 de zile (24 de zile – pilule active, apoi 4 zile interval fără pilule).
[d] Regim de 91 de zile (84 de zile – pilule active, apoi 7 zile interval fără pilule).
[e] Procent de raportare după 6–12 luni de utilizare.

TABEL 30–4 **Simptome severe sau potențial severe în cazul pacientelor care utilizează contraceptive hormonale combinate**

Simptom	Cauză posibilă
SEVER: se întrerupe CHC imediat	
Pierderea vederii, proptoză (exoftalmie), diplopie, edem papilar	Tromboza arterei retiniene
Amorțeală unilaterală, slăbiciune sau parestezii	Accident vascular cerebral hemoragic sau trombotic
Durere puternică în piept, brațul stâng sau gât	IM
Hemoptizie	EP
Durere puternică, sensibilitate sau umflare, căldură sau puls evident la nivelul picioarelor	Tromboflebită sau tromboză
Probleme de vorbire	Accident vascular cerebral hemoragic sau trombotic
Formațiune tumorală hepatică sau sensibilitate	Neoplasm hepatic
POTENȚIAL SEVER: terapia poate fi continuată în timpul evaluării cauzelor	
Absența menstruației	Sarcină
Pete de sânge sau sângerări intermenstruale	Cancer endometrial sau vaginal
Formațiune tumorală mamară, durere sau tumefiere	Cancer mamar
Durere în partea dreaptă a abdomenului superior	Colecistită, colelitiază sau neoplasm hepatic
Durere la mijlocul epigastrului	Tromboza arterei sau venei abdominale, IM sau EP
Migrenă	Spasm vascular ce precede tromboza
Cefalee non-vasculară severă	Hipertensiune, spasm vascular
Galactoree	Adenom hipofizar
Icter, prurit	Icter colestatic
Depresie, somnolență	Deficit de vitamina B6
Creșterea în dimensiuni a uterului	Leiomiomatoză, adenomioză, sarcină

(EP, embolie pulmonară; IM, infarct miocardic)

Diabet

- Cu excepția câtorva produse care conțin levonorgestrel, formulările care conțin doze scăzute de progestative nu modifică semnificativ eliberarea de insulină, glucoză sau glucagon după o încărcare cu glucoză la femeile sănătoase sau la cele cu un istoric medical de diabet gestațional. Femeile mai tinere de 35 de ani cu diabet, dar fără afectare vasculară și care nu fumează, pot utiliza CHC în siguranță. Femeile diabetice cu afectare vasculară sau cu diabet de mai mult de 20 de ani nu ar trebui să utilizeze CHC.

Dislipidemie

- În general, progestativele sintetice scad nivelurile lipoproteinelor cu densitate înaltă (*high-density lipoprotein* – HDL) și cresc nivelurile lipoproteinelor cu densitate scăzută (*low-density lipoprotein* – LDL). Estrogenii scad LDL, dar cresc HDL și pot crește moderat trigliceridele. Majoritatea CHC cu doze scăzute (cu posibila excepție a pilulelor cu levonorgestrel, care pot reduce nivelurile de HDL la unele paciente) nu au un efect semnificativ asupra HDL, LDL, trigliceridelor sau asupra colesterolului total.

TABEL 30–5 *Monitorizarea pacientelor care utilizează contraceptive hormonale*

Medicament (Clasă terapeutică)	Reacții adverse	Parametru de monitorizare	Observații
Contraceptiv hormonal combinat	Greață/vărsături	Simptomele pacientei	În mod normal se ameliorează după două-trei cicluri; se ia în considerare schimbarea cu CHC cu doză mai mică de estrogen
	Sensibilitate la nivelul sânului	Simptomele pacientei	
	Creștere în greutate	Greutatea corporală	
	Acnee, ten gras	Inspectare vizuală	Se ia în considerare schimbarea cu CHC cu doză mai mică de androgen
	Depresie, fatigabilitate	Screening pentru depresie	Datele sunt limitate și controversate
	Sângerare interm./pete de sânge	Simptome menstruale	Se ia în considerare schimbarea cu CHC cu doză mai mare de estrogen
	Reacții la locul aplicării (transdermic)	Inspectare vizuală	
	Iritații vaginale (inelul vaginal)	Simptomele pacientei	
Medroxiprogesteron acetat depot	Cicluri menstruale neregulate	Simptome menstruale	În mod normal se ameliorează după 6 luni
	Creștere în greutate	Greutatea corporală	
	Acnee	Inspectare vizuală	
	Hirsutism	Inspectare vizuală	
	Depresie	Screening pentru depresie	Datele sunt limitate și controversate
	Scăderea densității osoase	DMO	Nu se efectuează screening de rutină cu DXA
Levonorgestrel DIU	Cicluri menstruale neregulate	Simptome menstruale	În mod normal sângerări, amenoree
	Complicații legate de inserare	Crampe, durere	Profilactic se pot administra AINS sau anestezice locale pentru reducerea apariției
	Expulzare	Crampe, durere, sângerare, dispareunie, fir lipsă	Firul DIU trebuie verificat în mod regulat de femeie pentru a se asigura că DIU este la locul său
	Boala inflamatorie pelvină	Durere la nivelul abdomenului inferior, scurgeri vaginale neobișnuite, febră	Riscul general este scăzut, dar consilierea pentru prevenția BTS-urilor este importantă
DIU cu cupru	A se vedea DIU cu levonorgestrel mai sus	A se vedea DIU cu levonorgestrel mai sus	Cicluri menstruale neregulate; de obicei, menstruație mai abundentă
Implant cu progestativ	Cicluri menstruale neregulate	Simptome menstruale	
	Complicații legate de administrare	Durere, învinețire, iritația pielii, eritem, puroi, febră	În mod normal bine tolerate și dispar fără tratament, rar se poate produce infecție

(DMO, densitatea mineral-osoasă; DXA, absorptiometrie dual cu raze X; DIU, dispozitiv intrauterin; BTS, boală cu transmitere sexuală.)

TABEL 30–6 Criteriile de eligibilitate medicală utilizate în SUA pentru recomandarea contraceptivelor: Clasificări pentru contraceptivele hormonale combinate

Categoria 4: Risc inacceptabil (metoda nu trebuie utilizată)

- Alăptare sau în lipsa alăptării, dar la <21 de zile post-partum
- Cancer de sân în prezent
- Ciroză severă (decompensată)
- Antecedente/risc sau diagnostic actual de tromboză venoasă profundă/embolie pulmonară (nu se află sub tratament cu anticoagulante); mutații trombogenice
- Intervenție chirurgicală majoră cu imobilizare prelungită
- Migrenă cu aură, orice vârstă
- Tensiune arterială sistolică ≥160 mmHg sau diastolică ≥100 mmHg
- Hipertensiune arterială cu afectare vasculară
- Boală cardiacă ischemică, diagnostic actual sau în antecedente
- Adenom hepatocelular benign sau tumoră hepatică malignă
- Funcție cardiacă afectată moderat sau sever; funcție cardiacă normală sau ușor afectată <6 luni
- Fumat ≥15 țigări pe zi și vârsta ≥35 de ani
- Transplant de organ solid cu complicații
- Istoric de accident vascular cerebral
- LES; anticorpi antifosfolipide pozitivi sau necunoscuți
- Boală cardiacă valvulară complicată

Categoria 3: Riscurile teoretice sau dovedite depășesc, de obicei, avantajele

- Alăptare 21–30 de zile post-partum cu sau fără factori de risc pentru TEV
- În lipsa alăptării, 21–42 de zile post-partum cu alți factori de risc pentru TEV
- Cancer de sân în antecedente și fără evidențe de boală de 5 ani
- Antecedente de TVP/EP (nu se află sub terapie cu anticoagulante sau sub terapie cu anticoagulante de cel puțin 3 luni), dar prezintă un risc scăzut pentru recurența TVP/EP
- Diagnostic actual de afecțiune a veziculei biliare, simptomatică și sub tratament medical
- Migrene cu aură, vârsta ≥35 de ani (*categoria 4 cu utilizare continuată*)
- Istoric de intervenție chirurgicală bariatrică; proceduri malabsorptive
- Antecedente de colestază asociate cu utilizarea COC
- Hipertensiune arterială; TAS 140–159 mmHg sau diastolică 90–99 mmHg
- Funcție cardiacă normală sau ușor afectată ≥6 luni
- Post-partum 21–42 de zile cu alți factori de risc pentru TEV
- Fumat <15 țigări pe zi și vârsta ≥35 de ani
- Utilizarea de inhibitori de protează potențați de ritonavir
- Utilizarea anumitor anticonvulsivante (fenitoină, carbamazepină, barbiturice, primidonă, topiramat, oxcarbazepină și lamotrigină)
- Utilizarea terapiei cu rifampicină sau rifabutină
- Diabet cu afectare vasculară sau mai vechi de 20 de ani *(posibil categoria 4 în funcție de severitate)*
- Factori de risc multipli pentru boala arterială cardiovasculară (vârstă înaintată, fumat, diabet și hipertensiune arterială) *(posibil categoria 4 în funcție de categorie și severitate)*

Categoria 2: Avantajele depășesc în general riscurile teoretice sau dovedite

- Vârsta ≥40 de ani (în absența altor comorbidități care cresc riscul de afecțiuni CV)
- Siclemia
- Tumoră mamară nediagnosticată
- Cancer de col uterin, în așteptarea tratamentului; neoplazie cervicală intraepitelială
- Istoric familial (rude de gradul întâi) de TVP/EP
- Intervenție chirurgicală majoră fără imobilizare prelungită
- Diabet zaharat (tip 1 sau 2), boală non-vasculară
- Afecțiune a veziculei biliare; simptomatică și tratată prin colecistectomie sau asimptomatică
- Migrene fără aură, vârsta <35 de ani (*categoria 3 cu utilizare continuată*)

TABEL 30–6 **Criteriile de eligibilitate medicală utilizate în SUA pentru recomandarea contraceptivelor: Clasificări pentru contraceptivele hormonale combinate (*continuare*)**

- Istoric medical de colestază în timpul sarcinii (colestază relaționată sarcinii)
- Istoric medical de presiune arterială crescută în timpul sarcinii
- Tumori hepatice benigne; hiperplazie nodulară focală
- Obezitate
- Alăptare la 30 de zile sau mai mult post-partum
- 21–24 de zile post-partum fără alți factori de risc
- 21–24 de zile post-partum în lipsa alăptării fără factori de risc pentru TEV
- Artrită reumatoidă cu sau fără terapie imunosupresivă
- Fumat și vârsta <35 de ani
- Transplant de organ solid necomplicat
- Tromboflebită superficială
- LES stabil fără anticorpi antifosfolipidici
- Sângerări vaginale neexplicate înainte de evaluare
- Boală valvulară necomplicată
- Utilizarea de inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei
- Hiperlipidemie (*posibil categoria 3 în funcție de tip, severitate și alți factori de risc*)
- Boală inflamatorie intestinală (*posibil categoria 3 pentru femeile cu risc crescut de TEV*)

Categoria 1: Fără restricții (metoda poate fi utilizată)

- Talasemie, anemie feriprivă
- Ciroză, formă ușoară compensată
- Tumori ovariene benigne
- Afecțiuni benigne ale sânului sau istoric familial de cancer
- Istoric familial de cancer
- Schistosomiază
- Hepatită virală (purtătoare/cronică)
- Intervenție chirurgicală minoră, fără imobilizare
- Depresie
- Diabet zaharat gestațional
- Cancer endometrial/hiperplazie, endometrioză
- Epilepsie
- Boala trofoblastică gestațională
- Cefalee non-migrenoase (*categoria 2 pentru utilizare continuă*)
- Istoric medical de intervenție chirurgicală bariatrică; proceduri restrictive
- Istoric medical de intervenții chirurgicale pelvine
- Infecție cu HIV sau risc crescut
- Malarie
- Cancer ovarian
- Sarcină ectopică în antecedente
- BIP
- Post-avort
- Mai mult de 42 de zile post-partum
- Dismenoree severă
- Infecții cu transmitere sexuală
- Vene varicoase
- Afecțiuni tiroidiene
- Tuberculoză
- Fibrom uterin
- Utilizarea inhibitorilor nucleozidici ai revers transcriptazei
- Utilizarea de antibiotice cu spectru larg, antifungice și antiparazitare

(BIP, boala inflamatorie pelvină; CHC, contracepție hormonală combinată; CV, cardiovascular; EP, embolism pulmonar; HIV, virusul imunodeficienței umane; LES, lupus eritematos sistemic; TEV, tromboembolism venos; TAS, tensiune arterială sistolică)

- Mecanismul responsabil de creșterea incidenței afecțiunilor cardiovasculare la utilizatoarele de CHC se consideră a fi reprezentat de modificări tromboembolice și trombotice, nu aterosclerotice.
- Femeile cu dislipidemie controlată pot utiliza CHC cu doze mici, cu monitorizarea profilului lipidic à jeun. Femeile cu dislipidemie necontrolată (LDL >160 mg/dl [4,14 mmol/l], LDL <35 mg/dl [0,91 mmol/l], trigliceride >250 mg/dl [2,83 mmol/l]) și factori de risc suplimentari (de ex., boală coronariană, diabet, hipertensiune arterială, fumat sau istoric familial pozitiv) ar trebui să utilizeze o metodă alternativă de contracepție.

Tromboembolism

- Estrogenii prezintă un efect dependent de doză în dezvoltarea tromboembolismului venos (TEV) și a emboliei pulmonare, în special la femeile cu risc de hipercoagulabilitate sau care prezintă obezitate, sarcină, imobilizare, traumatism, intervenție chirurgicală și anumite tumori maligne, situații care predispun la tulburări de coagulare.
- CO care conțin progestative mai noi (de ex., **drospirenonă, desogestrel, norgestimat**) prezintă un risc ușor mai crescut de tromboză în comparație cu alte progestative.
- Plasturele transdermic și inelul vaginal determină o expunere continuă la concentrații mari de estrogen și prezintă un risc tromboembolic crescut.
- Riscul de TEV la femeile care utilizează CO este de trei ori mai mare în comparație cu femeile care nu le utilizează. Cu toate acestea, riscul este mai mic decât riscul de evenimente tromboembolice în timpul sarcinii.
- Pentru femeile cu risc crescut de tromboembolism (vârsta peste 35 de ani, obezitate, fumat, istoric personal sau familial de tromboză venoasă, imobilizare prelungită), luați în considerare contraceptive orale cu doză scăzută de estrogen, care conțin progestative mai vechi sau preparate numai cu progestative.

Migrenă

- Femeile cu migrene pot resimți o creștere sau o scădere a frecvenței de apariție a migrenelor la utilizarea CHC. CHC pot fi luate în considerare la femeile sănătoase, nefumătoare, care au migrenă fără aură. Femeile de orice vârstă care prezintă migrenă cu aură sau femeile peste 35 de ani cu orice tip de migrenă nu ar trebui să utilizeze CHC. Femeile care dezvoltă migrene (cu sau fără aură) în timp ce utilizează CHC ar trebui să întrerupă administrarea și să ia în considerare un preparat numai cu progestativ.

Cancer mamar

- Există o mică creștere a riscului relativ de a dezvolta cancer mamar în perioada în care sunt administrate CO combinate și timp de 10 ani după întreruperea administrării. Cancerele diagnosticate la femeile care utilizau CO combinate erau mai puțin avansate decât cancerele diagnosticate la femeile care nu utilizaseră CO.
- Decizia de a utiliza CHC nu ar trebui să fie influențată de prezența afecțiunilor mamare benigne sau de un istoric familial de cancer mamar cu mutații la nivelul genelor BRCA1 sau BRCA2, însă femeile cu un istoric medical sau cu un diagnostic actual de cancer mamar nu ar trebui să utilizeze CHC.

Lupus eritematos sistemic

- CO care conțin mai puțin de 50 µg EE nu cresc riscul de exacerbare a lupusului eritematos sistemic (LES) stabil și fără anticorpi antifosfolipide/anticardiolipină. CHC ar trebui evitate la femeile cu LES și anticorpi antifosfolipide sau cu complicații vasculare. La aceste femei se pot utiliza contraceptivele doar cu progestativ.

Obezitate

- CO prezintă o eficacitate mai scăzută la femeile care prezintă obezitate, iar CO care conțin doze scăzute pot fi problematice în mod special. Femeile obeze prezintă un risc crescut de TEV. Plasturii contraceptivi transdermici nu trebuie utilizați de primă intenție la femeile cu o greutate corporală mai mare de 90 kg (198 lb), iar contracepția bazată doar pe progestative poate avea efecte superioare la femeile obeze cu vârsta peste 35 de ani.

CONSIDERAȚII GENERALE PENTRU CONTRACEPTIVELE ORALE

- La utilizare optimă, eficacitatea CO este de peste 99%, dar la utilizare tipică, până la 8% dintre femei pot prezenta sarcini neintenționate.
- CO monofazice conțin o cantitate constantă de estrogen și progestativ timp de 21 de zile, urmate de 7 zile de comprimate placebo. Produsele bifazice sau trifazice conțin cantități variabile de estrogen și progestativ timp de 21 de zile și sunt urmate de o fază placebo de 7 zile.
- Produsele cu ciclu-extins și regimurile combinate continue pot oferi beneficii legate de reacțiile adverse și comoditate. Este disponibil un produs CO cu ciclu extins, care conține un număr mai mare de comprimate cu hormoni, cu administrare continuă timp de 84 de zile, urmate de o fază placebo de 7 zile, rezultând patru cicluri menstruale pe an.
- „Mini-pilulele" doar cu progestativ tind să fie mai puțin eficace decât CO combinate și sunt asociate cu sângerări menstruale neregulate și imprevizibile. Acestea trebuie administrate în fiecare zi a ciclului menstrual, la același moment al zilei, pentru a menține eficacitatea contraceptivă. Sunt asociate cu mai multe sarcini ectopice decât alte contraceptive hormonale.
- În metoda „startului în prima zi", se administrează primul comprimat în prima zi a ciclului menstrual următor. În metoda „startului de duminică", primul comprimat este administrat în prima duminică după începerea ciclului menstrual. Este necesar ca femeile să utilizeze o metodă contraceptivă suplimentară timp de 7–30 de zile după inițierea CO.
- Recomandările Practice Selectate pentru Utilizarea Contraceptivelor (*Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use*) elaborate de Organizația Mondială a Sănătății pot fi utilizate pentru a consilia femeile privind procedura în cazul în care este omis un comprimat.

ALEGEREA UNUI CONTRACEPTIV ORAL

- La femeile fără afecțiuni medicale coexistente, se recomandă un CO care conține 35 μg sau mai puțin EE și mai puțin de 0,5 mg noretindronă.
- Adolescentele, femeile subponderale (<50 kg [110 lb]), femeile peste 35 de ani și cele care sunt în perimenopauză pot resimți mai puține reacții adverse cu CO care conțin 20 până la 25 μg de EE. Cu toate acestea, CO care conțin doze scăzute de estrogen sunt asociate mai frecvent cu sângerări intermenstruale și cu un risc mai mare de eșec contraceptiv dacă sunt omise dozele.

MANAGEMENTUL REACȚIILOR ADVERSE

- Multe dintre simptomele care apar în primul ciclu de CO (de ex., sângerări intermenstruale, greață, balonare) se ameliorează până în ciclul al treilea de utilizare. **Tabelul 30–5** prezintă monitorizarea efectelor adverse la femeile care iau contraceptive hormonale.
- **Tabelul 30–4** prezintă simptomele grave sau potențial grave asociate cu utilizarea CHC.
- Este necesară instruirea femeilor pentru a întrerupe administrarea CHC dacă resimt simptome alarmante, cum ar fi cele denumite ACHES (durere abdominală, durere în piept, cefalee, tulburări de vedere și dureri severe la nivelul picioarelor).

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

- Femeile vor fi informate să utilizeze o metodă contraceptivă alternativă dacă există posibilitatea unei interacțiuni medicamentoase care să compromită eficacitatea CO.
- **Rifampicina** reduce eficacitatea CO. Se recomandă utilizarea unui agent contraceptiv non-hormonal adițional, în timpul tratamentului și cel puțin 7–28 de zile după tratament.
- Femeile vor fi informate despre riscul minor de interacțiuni cu alte antibiotice și despre posibilitatea de a utiliza metode contraceptive non-hormonale adiționale, dacă doresc. Dacă apar sângerări intermenstruale în timpul utilizării concomitente de antibiotice cu CO, ar trebui utilizată o metodă alternativă de contracepție.
- **Fenobarbitalul, carbamazepina** și **fenitoina** pot reduce eficacitatea CO, iar multe anticonvulsivante au efect teratogen cunoscut. Dispozitivele intrauterine (DIU), **medroxiprogesteronul injectabil** sau opțiunile non-hormonale pot fi luate în considerare la femeile care utilizează aceste medicamente.
- CO combinate pot reduce eficacitatea **lamotriginei** și pot crește riscul de convulsii.
- Anumite **terapii antiretrovirale** pot reduce eficacitatea CO.

OPRIREA CONTRACEPTIVULUI ORAL, REVENIREA FERTILITĂȚII

- În mai multe studii mari de cohortă și caz-control, sarcinile produse în prima lună după întreruperea CO nu au prezentat un risc mai mare de avort sau malformații fetale decât la populația generală. Nu există dovezi că utilizarea CO, a plasturilor transdermici sau a inelelor vaginale ar scădea fertilitatea.

CONTRACEPȚIA DE URGENȚĂ (CU)

- Produsele doar cu progestative sau cu modulatori ai receptorilor progesteronului sunt aprobate de FDA (*Food and Drug Administration*) din SUA și recomandate ca opțiuni de primă linie pentru contracepția de urgență. Aceste produse nu distrug ovulul fertilizat dacă implantarea a avut deja loc. Utilizarea unor doze crescute de CHC este o altă opțiune pentru CU (metoda Yuzpe), dar această metodă nu este frecvent utilizată și poate produce mai multe reacții adverse.
- Formularea cu progestativ conține o tabletă cu 1,5 mg de **levonorgestrel (Next Choice One Dose; Plan B One Step)** este aprobată în Statele Unite pentru CU. Formularea care conține levonorgestrel este regimul de elecție. Aceste opțiuni mono-doză trebuie administrate într-un interval de 72 de ore (3 zile) de la contactul sexual neprotejat, dar cu cât se administrează mai repede, cu atât este mai eficace. Există unele dovezi că ar fi eficace până la 5 zile după contactul sexual neprotejat, dar în această situație **ulipristal (Ella)** sau un DIU cu cupru pot reprezenta o opțiune mai bună.
- CU care conțin levonorgestrel sunt disponibile în prezent, în Statele Unite, fără prescripție medicală.
- Ulipristal este un modulator selectiv al receptorilor progesteronului disponibil pe bază de prescripție medicală în doză unică de 30 mg administrată într-un interval de 120 ore (5 zile) de la contactul sexual neprotejat. Este considerat a fi non-inferior CU care conțin levonorgestrel.
- Greața și vărsăturile apar semnificativ mai rar la utilizarea produselor cu progestative sau modulatori ai receptorilor progesteronului decât la utilizarea **metodei Yuzpe**.
- Metode contraceptive non-hormonale de siguranță ar trebui utilizate cel puțin 7 zile după CU.

CONTRACEPTIVE TRANSDERMICE

- Contraceptivul combinat disponibil sub formă de plasture transdermic **(Ortho Evra)**, poate prezenta o aderență la tratament îmbunătățită în comparație cu CO. Acesta este la fel de eficace ca și CHC la femeile cu greutatea corporală sub 90 kg (198 lb), nefiind recomandat ca opțiune de primă linie la femeile cu greutatea corporală peste 90 kg. Plasturele trebuie aplicat la nivelul abdomenului, feselor, părții superioare a trunchiului sau brațului, la începutul ciclului menstrual, și trebuie înlocuit în fiecare săptămână timp de 3 săptămâni. A patra săptămână este fără plasture.
- Femeile care folosesc plasturii sunt expuse la ~60% mai mult estrogen decât dacă iau CO care conțin 35 μg de EE, care este posibil să crească riscul tromboembolic, prospectul aprobat pentru plasture incluzând un avertisment în acest sens.

INELE VAGINALE

- **NuvaRing** eliberează ~15 μg/zi de EE și 120 μg/zi de etonogestrel pe o perioadă de 3 săptămâni. La prima utilizare, inelul trebuie introdus în ziua 5 sau înainte de ziua 5 a ciclului menstrual, trebuie să rămână la locul lui timp de 3 săptămâni, după care trebuie îndepărtat. Trebuie să treacă o săptămână până la introducerea următorului inel, în aceeași zi a săptămânii ca pentru ciclul anterior. Ar trebui utilizată o formă secundară de contracepție în primele 7 zile de utilizare a inelului sau dacă inelul a fost expulzat mai mult de 3 ore.

CONTRACEPTIVE INJECTABILE SAU IMPLANTABILE DE LUNGĂ DURATĂ

- Femeile care beneficiază în mod particular de pe urma utilizării metodelor cu progestative, inclusiv mini-pilule, sunt cele care alăptează, cele intolerante la estrogeni și cele cu afecțiuni concomitente la care administrarea de estrogeni nu este recomandată. Contraceptivele injectabile și implantabile sunt de asemenea benefice la femeile cu probleme de aderență. Ratele de eșec ale contraceptivelor cu progestative de lungă durată sunt mai scăzute decât în cazul CHC.

Progestative injectabile

- **Medroxiprogesteron acetat depot (MPAD)** 150 mg se administrează injectabil intramuscular profund în mușchiul gluteal sau în deltoid la 5 zile de la declanșarea sângerării menstruale, iar doza ar trebui repetată la 12 săptămâni. O altă formulare conține 104 mg MPAD (Depo-SubQ Provera 104), care se injectează subcutanat la nivelul coapsei sau al abdomenului. Este necesară excluderea sarcinii la femeile la care repetarea injectării este întârziată mai mult de 1 săptămână.

în cazul formulării cu administrare intramusculară, sau 2 săptămâni în cazul formulării cu administrare subcutanată. Restabilirea fertilității poate fi întârziată după întreruperea administrării.

- MPAD poate fi administrat post-partum imediat la femeile care nu alăptează, dar la femeile care alăptează, temporizați administrarea până la 6 săptămâni post-partum. Perioada medie de la prima doză omisă până la concepție este de 10 luni.
- Cea mai frecventă reacție adversă a MPAD este menstruația neregulată, care scade ca frecvență după primul an. Sensibilitatea la nivelul sânilor, creșterea în greutate și depresia apar mai rar.
- MPAD este asociat cu o reducere a densității minerale osoase (DMO), dar nu există date concrete care să demonstreze efectele MPAD asupra riscului de fractură. Pierderea DMO pare să fie proporțională cu durata de utilizare, iar efectele asupra DMO pot să nu fie complet reversibile la întreruperea administrării. Utilizarea MPAD nu ar trebui continuată mai mult de 2 ani, cu excepția situației în care alte metode contraceptive nu sunt adecvate.

Implanturi subdermice cu progestativ

- **Nexplanon**, un implant radioopac cu etonogestrel, este un implant de 4 cm, care conține 68 mg de etonogestrel, plasat sub piele la nivelul brațului. Acesta eliberează 60 µg/zi în prima lună, scăzând treptat la 30 µg/zi la finalul celor 3 ani de utilizare recomandată. Eficacitatea depășește 99%, dar poate fi mai scăzută la femeile cu mai mult de 130% din greutatea lor ideală.
- Cea mai importantă reacție adversă o reprezintă sângerările menstruale neregulate. Alte reacții adverse sunt cefaleea, vaginita, creșterea în greutate, acneea și durerile la nivelul sânilor sau al abdomenului. Nu pare să scadă DMO. Fertilitatea este restabilită în aproximativ 30 de zile de la îndepărtare.

DISPOZITIVE INTRAUTERINE (DIU)

- Acțiunea contraceptivă are loc înainte de implantare. Supresia endometrială este produsă de DIU care eliberează progestativ. Ratele de eficacitate depășesc 99%. Riscul de boală inflamatorie pelvină la utilizatoare este scăzut.
- **ParaGard** (cupru) poate fi lăsat la nivel intrauterin 10 ani. Dezavantajele ParaGard sunt creșterea cantității de sânge pierdut la menstruație și dismenoreea.
- **Mirena, Liletta** și **Skyla** eliberează levonorgestrel. Acestea trebuie înlocuite după 5 ani (Mirena) și 3 ani (Skyla și Liletta). Ele determină o reducere a cantității de sânge pierdut la menstruație.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Se monitorizează presiunea arterială anual pentru toate utilizatoarele de CHC.
- Se monitorizează glicemia cu atenție la începutul și finalul administrării de CHC la femeile cu istoric medical de intoleranță la glucoză sau diabet zaharat.
- Pentru toate utilizatoarele de CHC se realizează anual screening citologic (mai frecvent dacă există un risc de BTS), examinarea pelvisului și a sânilor și consultație ginecologică de specialitate. De asemenea, se evaluează în mod regulat existența problemelor care ar putea fi asociate cu utilizarea de CHC (de ex., sângerări intermenstruale, amenoree, creștere în greutate și acnee). Acest tip de screening nu este necesar înainte de prescrierea contraceptivelor hormonale.
- Se monitorizează anual femeile care utilizează Nexplanon pentru tulburări ale ciclului menstrual, creștere în greutate, inflamație sau infecție locală, la locul aplicării implantului, acnee, sensibilitate la nivelul sânilor, cefalee și alopecie.
- Se evaluează femeile care utilizează MPAD la 3 luni pentru creștere în greutate, tulburări ale ciclului menstrual și fracturi.
- Se monitorizează femeile cu DIU la intervale de 1–3 luni pentru a se asigura că DIU este corect plasat, pentru modificări ale sângerărilor menstruale, infecții ale tractului genital superior și protecție împotriva BTS.
- Clinicienii ar trebui să monitorizeze și, atunci când există indicație, să realizeze screening pentru HIV și BTS. Este necesară consilierea tuturor femeilor privind practicile sexuale sănătoase, inclusiv pentru utilizarea prezervativelor în scopul prevenției transmiterii BTS, atunci când este necesar.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 79, „Contraception", autori Sarah P. Shrader și Kelly R. Ragucci, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey, Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Terapia hormonală în menopauză, perimenopauză și postmenopauză

CAPITOLUL 31

- *Perimenopauza* începe cu apariția dereglărilor menstruale și se încheie la 12 luni după ultimul ciclu menstrual, marcând începutul menopauzei. *Menopauza* este încetarea permanentă a menstruațiilor, cauzată de pierderea activității foliculare ovariene. Femeile își petrec aproximativ 40% din viața lor în postmenopauză.

FIZIOLOGIE

- Axul hipotalamo-hipofizo-ovarian controlează fiziologia reproducerii. Hormonul de stimulare foliculară (FSH) și hormonul luteinizant (LH), secretați de hipofiză ca răspuns la acțiunea hormonului eliberator de gonadotropine din hipotalamus, reglează funcția ovariană. Secreția de gonadotropine este, de asemenea, influențată de feedback-ul negativ produs de steroizii sexuali estradiol (produs de foliculul dominant) și progesteron (produs de *corpus luteum*, corpul galben). Alți steroizi sexuali sunt androgenii, în principal testosteronul și androstendiona, secretați de stroma ovariană.
- Pe măsură ce femeile îmbătrânesc, nivelurile de FSH circulant cresc treptat, iar nivelurile inhibinei-B ovariene și ale hormonului anti-Müllerian scad. În menopauză, se produce o creștere de 10 până la 15 ori a nivelurilor de FSH circulant, o creștere de 4 până la 5 ori a LH și o scădere mai mare de 90% a concentrațiilor de estradiol circulant.

TABLOU CLINIC

- Simptomele perimenopauzei și ale menopauzei includ simptome vasomotorii (bufeuri și transpirații nocturne), tulburări de somn, depresie, anxietate, tulburări de concentrare și de memorie, uscăciune vaginală și dispareunie, cefalee, disfuncție sexuală și artralgie.
- Semnele includ atrofia urogenitală în menopauză și sângerarea uterină disfuncțională în perimenopauză. Ar trebui excluse alte cauze posibile ale sângerării uterine disfuncționale.
- În plus, pierderea secreției de estrogen duce la modificări metabolice, creșterea grăsimii abdominale centrale și efectele asupra metabolismului lipidic, asupra funcției vasculare și asupra metabolismului osos.

DIAGNOSTIC

- Menopauza este diagnosticată retrospectiv după 12 luni consecutive de amenoree. Nivelurile de FSH în ziua a doua sau a treia a ciclului menstrual mai mari de 10–12 UI/l indică o diminuare a rezervei ovariene.
- Diagnosticul menopauzei trebuie să includă o anamneză cuprinzătoare și examen fizic, hemoleucograma completă și dozarea nivelurilor de FSH seric. Când funcția ovariană a încetat, nivelurile serice de FSH depășesc 40 UI/l. Tulburările funcției ovariene și sarcina trebuie excluse.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: ameliorarea simptomatologiei, îmbunătățirea calității vieții și minimizarea efectelor adverse ale medicamentelor.
- Simptomele ușoare vasomotorii și/sau vaginale pot fi adesea atenuate prin scăderea temperaturii camerei, scăderea consumului de cafeină, de alimente picante și băuturi calde, prin renunțarea la fumat, prin exerciții fizice și o dietă sănătoasă.
- Uscăciunea vaginală ușoară poate fi uneori ameliorată prin utilizarea de creme vaginale non-estrogenice, dar uscăciunea vaginală semnificativă necesită de cele mai multe ori terapie estrogenică locală sau sistemică.
- **Figura 31–1** prezintă tratamentul farmacologic al femeilor cu simptome de menopauză. Indicațiile și contraindicațiile terapiei hormonale în menopauză (THM), aprobate de FDA (*Food and Drug Administration*) din SUA sunt prezentate în **Tabelul 31–1**.

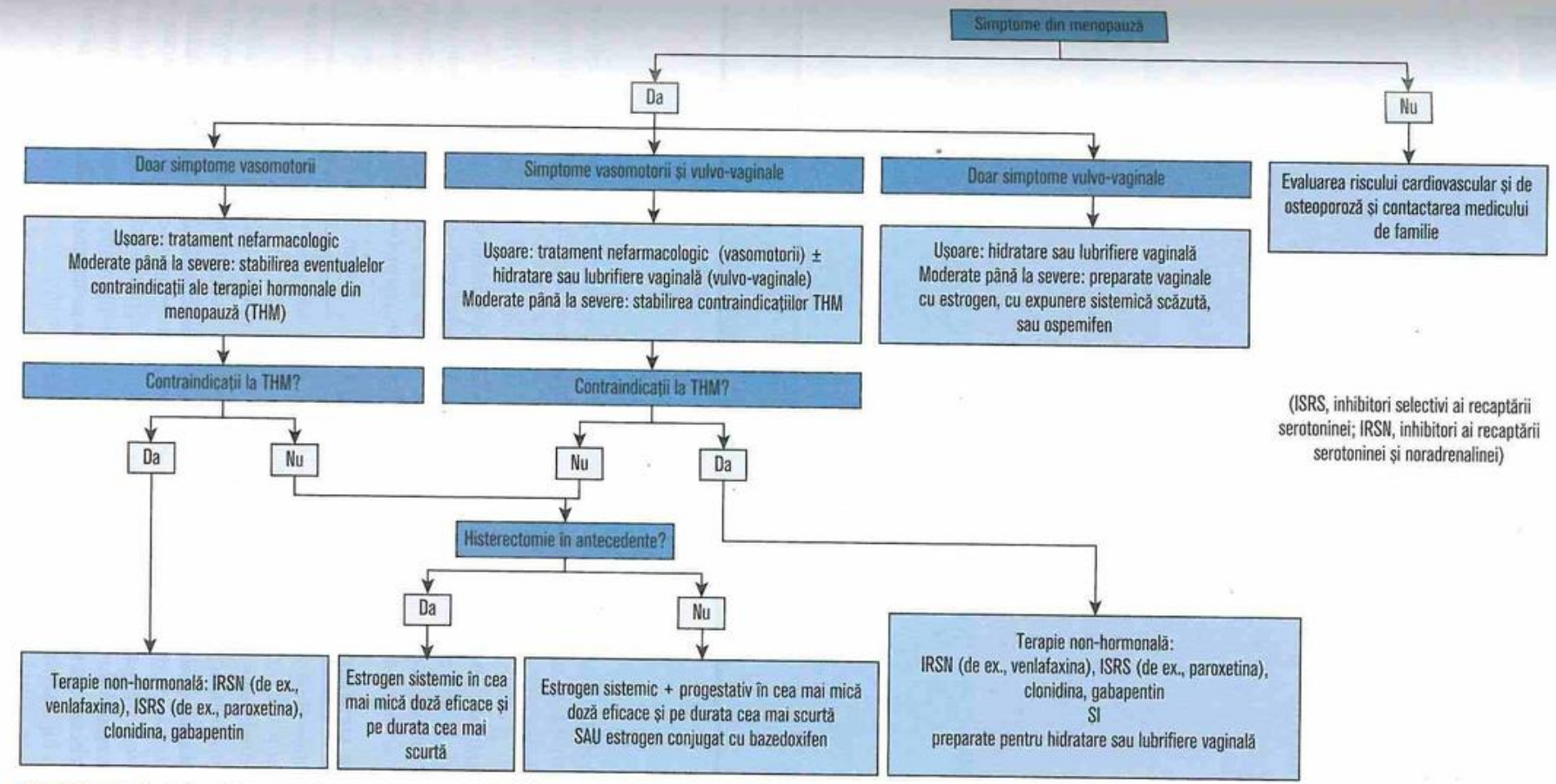


FIGURA 31–1. Algoritm pentru managementul farmacologic al simptomelor din menopauză

TABEL 31–1 Indicații și contraindicații stabilite de FDA pentru terapia hormonală din menopază cu estrogen și progestative

Indicații pentru:	
Utilizare sistemică	Tratamentul simptomelor vasomotorii moderate până la severe (bufeuri moderate până la severe)
Utilizare intravaginală (expunere sistemică scăzută)	Tratamentul simptomelor moderate până la severe ale atrofiei vulvare și vaginale (uscăciunea vaginală moderată până la severă, dispareunia și vaginita atrofică)
Contraindicații	
Contraindicații absolute	Sângerări genitale anormale nediagnosticate Cancer de sân diagnosticat, suspectat sau în antecedente Neoplazie dependentă de estrogen sau progesteron cunoscută sau suspectată Tromboză venoasă profundă activă, embolie pulmonară sau antecedente ale acestor afecțiuni Anomalie tromboembolică arterială activă sau recentă (de ex., în cursul anului precedent) (de ex., accident vascular cerebral, IM) Disfuncție hepatică sau boală hepatică
Contraindicații relative	Tensiune arterială crescută Hipertrigliceridemie Funcție hepatică afectată și antecedente de icter colestatic Hipotiroidism Retenție de fluide Hipocalcemie severă Cancer ovarian Exacerbare a endometriozei Exacerbare a astmului, diabet zaharat, migrenă, lupus eritematos sistemic, epilepsie, porfirie și hemangiom hepatic

- Femeile aflate în perimenopauză nu ar trebui să utilizeze contraceptive care conțin estrogen dacă fumează sau au antecedente de cancer dependent de estrogen, boli cardiace, hipertensiune arterială, diabet zaharat sau tromboembolie.
- Indicațiile aprobate pentru THM sunt simptome vasomotorii moderate până la severe, atrofie vulvo-vaginală moderată până la severă și prevenirea osteoporozei din postmenopauză.
- În măsura în care noi date sunt publicate continuu, ar trebui să fie consultate întotdeauna cele mai noi ghiduri și declarații de consens (de ex., cele redactate de *United States Preventive Services Task Force, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Menopause Society*).

TERAPIA HORMONALĂ DIN MENOPAUZĂ

- Recomandările bazate pe evidențe în cazul terapiei hormonale pentru tratamentul simptomelor din menopauză sunt prezentate în **Tabelul 31–2**.
- Atunci când simptomele urogenitale, cum ar fi uscăciunea vaginală și dispareunia, sunt singurele probleme acuzate în menopauză, **crema, tableta** sau **inelul intravaginal cu estrogen** ar trebui luate în considerare înainte de terapia orală. Administrarea intravaginală a estrogenilor minimizează absorbția sistemică și este mai eficace pentru simptomele vaginale, comparativ cu terapia orală. **Ospemifenul**, un modulator selectiv al receptorilor estrogenici (*selective estrogen receptor modulators* – SERM), este o altă opțiune. Administrarea de estrogen intravaginal reduce riscul infecțiilor recurente ale tractului urinar și poate ameliora incontinența urinară și vezica hiperactivă.

TABEL 31–2 **Recomandări terapeutice hormonale bazate pe evidențe pentru managementul simptomelor din menopauză**

Recomandări	Nivelul de recomandare[a]
În absența contraindicațiilor, terapia hormonală din postmenopauză bazată pe estrogen ar trebui utilizată pentru tratamentul simptomelor vasomotorii moderate până la severe	A1
Terapia cu estrogen sistemic sau vaginal ar trebui utilizată pentru tratamentul simptomelor urogenitale și a atrofiei vaginale	A1
Femeile în postmenopauză, care utilizează terapie pe bază de estrogen, ar trebui monitorizate în fiecare an, luând în considerare rezultatele studiilor clinice noi	A1
Femeile în postmenopauză care utilizează terapie pe bază de estrogen ar trebui informate despre potențialele riscuri	A1
Siguranța și tolerabilitatea pot varia substanțial în funcție de tipul și regimul terapiei hormonale	B2
Riscul de cancer de sân crește după utilizarea terapiei hormonale combinate continuu, pentru mai mult de 5 ani	A1
Riscul de cancer de sân nu crește după tratamentul pe termen lung doar cu estrogen (6,8 ani) la femeile cu histerectomie aflate în postmenopauză	A1
Terapia hormonală nu ar trebui utilizată pentru prevenția primară sau secundară a bolii coronariene	A1
Terapia hormonală orală crește riscul de tromboembolism venos	A1
Terapia hormonală pe altă cale decât cea orală poate fi mai sigură pentru femeile aflate în postmenopauză cu risc de tromboembolism venos care aleg să urmeze terapia hormonală	B2
Terapia hormonală orală crește riscul de accident vascular cerebral ischemic	A1
Deși terapia hormonală scade riscul de fracturi osteoporotice, aceasta nu poate fi recomandată ca o terapie de primă linie pentru tratamentul osteoporozei	A1
Riscul potențial (bolile cardiovasculare, cancerul de sân și tromboembolismul) asociat terapiei hormonale pe termen lung (utilizarea mai mare de 5 ani) depășește beneficiile potențiale	A1
Femeile tinere cu insuficiență ovariană primară au simptome severe de menopauză și risc crescut de osteoporoză și boli cardiovasculare. Deciziile privind instituirea tratamentului la aceste femei tinere nu ar trebui să se bazeze pe studii privind terapia hormonală la femeile cu vârsta peste 50 de ani	B3

Calitatea dovezilor: 1, dovezi provenite din mai mult de un studiu controlat în mod corespunzător, randomizat; 2, dovezi provenite din mai mult de un studiu clinic bine conceput, cu randomizare, din studii analitice de cohorte sau caz-control sau din mai multe serii de timp sau rezultate majore din experimente necontrolate; 3, dovezi din opiniile autorităților respectate pe baza experienței clinice, studii descriptive sau rapoarte ale comunităților de experți.

[a]*Nivelul de recomandare:* A, dovezi bune pentru a susține recomandarea; B, dovezi moderate pentru a susține recomandarea; C, dovezi slabe pentru a susține recomandarea.

- THM este cel mai eficient tratament pentru ameliorarea simptomelor vasomotorii moderate până la severe și pentru tulburările de somn. Terapia **numai cu estrogen** poate scădea riscul de afecțiuni cardiace și mortalitatea de orice cauză la femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 de ani, cu antecedente de histerectomie.
- THM este eficientă și adecvată pentru prevenirea fracturilor osteoporotice la femeile cu risc recent în menopauză.
- La femeile cu uter intact, THM constă în administrarea unui **estrogen plus un progestativ** sau **agonist/antagonist estrogenic** (de ex., **bazedoxifină**; a se vedea **Fig. 31–1**). La femeile care au fost supuse histerectomiei, terapia cu estrogen este administrată fără progestativ. Administrarea concomitentă de progestativ nu este necesară atunci când se utilizează estrogen vaginal în doze mici.
- Brațul studiului Inițiativa pentru Sănătatea Femeilor (*Women's Health Initiative* – WHI) în care femeile primeau **tratament continuu combinat cu estrogen-progestogen** pe cale orală a fost încheiat după o medie de urmărire de 5,2 ani din cauza apariției unui nivel prespecificat de cancer mamar invaziv. În acest studiu s-au înregistrat, de asemenea, numeroase cazuri de boală coronariană, accident vascular cerebral și embolie pulmonară. Efectele benefice au inclus scăderea incidenței fracturilor de șold, de coloană vertebrală și ale încheieturii mâinii și a cancerului colorectal.
- Brațul studiului WHI în care femeile primeau tratament numai cu estrogen administrat pe cale orală a fost oprit după o medie de 6,8 ani de urmărire. Terapia numai cu estrogen nu a determinat creșterea riscului de boală cardiacă coronariană sau a riscului de cancer de sân, în schimb riscul de accident vascular cerebral și de tromboembolism venos a fost crescut.
- Femeile cu simptome vasomotorii care urmează THM au o stare de sănătate psihică mai bună și mai puține simptome depresive, comparativ cu cele care au primit placebo, dar terapia hormonală poate reduce calitatea vieții la femeile fără simptome vasomotorii.

Estrogeni

- Produse cu estrogen și dozele utilizate pentru THM sunt prezentate în **Tabelul 31–3**. Căile de administrare orală și transdermică sunt cele mai frecvent utilizate și considerate similare din punctul de vedere al eficacității.
- **Estrogenii ecvini conjugați** sunt compuși din **sulfat de estronă** (50% –60%) și alți estrogeni, cum ar fi **ecvilina** și **17α-dihidroecvilina**.
- **Estradiolul** este forma predominantă și cea mai activă a estrogenilor endogeni. Dată fiind administrarea per os, acesta este metabolizat la nivelul mucoasei intestinale și la nivel hepatic, iar concentrațiile estronei rezultate sunt de trei până la șase ori cele ale estradiolului.
- **Etinilestradiolul** este un estrogen semisintetic, care are activitate similară după administrarea orală sau parenterală.
- **Estrogenii care nu se administrează pe cale orală**, incluzând produsele transdermice, intranazale și vaginale, evită metabolismul prin prim pasaj și conduc la un raport mai fiziologic estradiol:estronă (adică concentrații de estradiol mai mari decât concentrațiile de estronă). Este mai puțin probabil ca estrogenul transdermic să crească nivelurile globulinei care leagă hormonul sexual, trigliceridele, tensiunea arterială sau nivelurile de proteină C-reactivă. Formele transdermice pot prezenta un risc scăzut de tromboză venoasă profundă, accident vascular cerebral și IM.
- Variabilitatea absorbției este comună în cazul preparatelor percutanate (geluri, creme și emulsii).
- **Peletele de estradiol** (care nu sunt disponibile în Statele Unite) conțin **17β-estradiol cristalin** pur și sunt plasate subcutanat (la nivel abdominal sau fesier). Acestea sunt greu de îndepărtat.
- **Cremele, tabletele** și **inelele vaginale** sunt utilizate pentru tratamentul atrofiei urogenitale. Cele mai multe tablete și inele furnizează estrogen la nivel local, dar Femring este conceput pentru a atinge concentrații sistemice de estrogen și este indicat pentru tratamentul simptomelor vasomotorii moderate până la severe.
- Noi dovezi arată că dozele mai mici de estrogeni sunt eficiente în controlul simptomelor din postmenopauză și în reducerea pierderii osoase. **Schemele terapeutice cu estrogen în doze mici** includ 0,3 până la 0,45 mg estrogeni conjugați, 0,5 mg 17β-estradiol micronizat și 0,014 până la 0,0375 mg plasture transdermic cu 17β-estradiol. Gelurile, cremele și spray-urile topice sunt de asemenea disponibile în doze mici. Dozele mai mici au de obicei mai puține efecte adverse și pot avea un profil beneficiu-risc mai bun decât dozele standard. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă.

TABEL 31–3 *Produse cu estrogeni aprobate de FDA pentru terapia hormonală din menopauză*

Medicament	Denumire comercială[a]	Doză inițială/Doză scăzută	Doze uzuale	Observații
Produse cu estrogen sistemic (pentru tratamentul simptomelor vasomotorii moderate și severe ± simptomelor urogenitale)				
Estrogeni cu administrare orală[b]				
Estrogeni ecvini conjugați	Premarin	0,3 sau 0,45 mg o dată pe zi	0,3–1,25 mg o dată pe zi	Doze disponibile 0,3; 0,45; 0,625; 0,9; 1,25 mg
Estrogeni sintetici conjugați	Cenestin, Enjuvia	0,3 mg o dată pe zi	0,3–1,25 mg o dată pe zi	Doze disponibile 0,3; 0,45; 0,625; 0,9; 1,25 mg
Estrogeni esterificați (75%–85% estrona + 6%–15% ecvilina)	Menest	0,3 mg o dată pe zi	0,3–2,5 mg o dată pe zi	Se administrează 3 săptămâni continuu și 1 săptămână pauză Doze disponibile 0,3; 0,625; 1,25; 2,5 mg
Estropipat (sulfat de piperazin-estronă)	Ogen, Ortho-Est, Generics	0,75 mg o dată pe zi	0,75–6 mg o dată pe zi	Doze disponibile 0,75; 1; 5; 3; 6 mg
Estradiol acetat	Femtrace	0,45 mg o dată pe zi	0,45–1,8 mg o dată pe zi	Doze disponibile 0,45; 0,9; 1,8 mg
17β-estradiol micronizat	Estrace Generics	1 mg o dată pe zi	1 sau 2 mg o dată pe zi	Se administrează 3 săptămâni continuu și 1 săptămână pauză Doze disponibile 1; 2 mg

(*continuare*)

TABEL 31–3 Produse cu estrogen aprobate de FDA pentru terapia hormonală din menopauză (*continuare*)

Plasturi transdermici cu estrogen				
17β-estradiol	Alora	0,025 mg/zi (plasturele se aplică de două ori pe săptămână)[b]	0,025–0,1 mg/zi (plasturele se aplică de două ori pe săptămână)[c]	Doze disponibile 0,025; 0,05; 0,075; 0,1 mg/zi
	Climara	0,025 mg/zi (plasturele se aplică de două ori pe săptămână)[b]	0,025–0,1 mg/zi (plasturele se aplică de două ori pe săptămână)[b]	Doze disponibile 0,025; 0,0375; 0,05; 0,06; 0,075; 0,1 mg/zi
	Menostar	0,014 mg/zi (plasturele se aplică o dată pe săptămână)[d]	0,014 mg/zi (plasturele se aplică o dată pe săptămână)[d]	Doze disponibile 0,014 mg/zi
	Estraderm	–	0,05 sau 0,1 mg/zi (plasturele se aplică de două ori pe săptămână)[b]	Doze disponibile 0,05; 0,1 mg/zi
	Minivelle, Vivelle, Vivelle Dot	0,025 mg/zi (plasturele se aplică de două ori pe săptămână)[b]	0,025–0,1 mg/zi, 0,05 este doza standard (plasturele se aplică de două ori pe săptămână)[c]	Doze disponibile 0,025; 0,0375; 0,05 (doza standard); 0,075; 0,1 mg/zi
Alte forme farmaceutice cu estrogen cu aplicare topică				
17β-estradiol emulsie topică	Estrasorb 0,25% emulsie	–	Două plicuri o dată pe zi (asigură 0,05 mg estradiol pe zi)	Se aplică la nivelul picioarelor
17β-estradiol gel topic	EstroGel 0,06% pompă cu doză măsurată	–	1,25 g/zi o dată pe zi (conține 0,75 mg estradiol)	Se aplică de la încheietura mâinii până la umeri
	Elestrin 0,06% pompă cu doză măsurată		1–2 unități de doză o dată pe zi (1 unitate de doză: 0,87 g, care conține 0,52 mg estradiol)	Se aplică la nivelul porțiunii superioare a brațului
	Divigel 0,1% (topic o dată pe zi)	0,25 g o dată pe zi	0,25–1 g (asigură 0,25–1 mg de estradiol)	Se aplică la nivelul porțiunii superioare a coapsei. Doze disponibile 0,25; 0,5; 1 g

17β-estradiol spray transdermic	Evamist	1 puf o dată pe zi	2–3 pufuri o dată pe zi (1,53 mg estradiol per puf)	Se aplică la nivelul suprafeței interioare a antebrațului
Forme farmaceutice implantabile cu estrogen[e]				
17β-estradiol implantabil	Estradiol pelete	25 mg implantate subcutanat la 6 luni	50–100 mg implantate subcutanat la 6 luni	
Estrogen cu administrare vaginală				
Inel vaginal cu estradiol acetat	Femring	12,4 mg la 3 luni	12,4; 24,8 mg inel (asigură 0,05 sau 0,1 mg estradiol/zi)	
Produse cu estrogeni cu administrare intravaginală (doar pentru tratamentul simptomelor urogenitale/expunere sistemică scăzută)				
Estrogeni ecvini conjugați (EEC) cremă vaginală	Premarin		0,5–2 g/zi (conține 0,625 mg CEE per g)	
17β-estradiol cremă vaginală	Estrace		1 g/zi (conține 0,1 mg estradiol per g)	
17β-estradiol inel vaginal	Estring	2 mg înlocuit la 90 de zile	2 mg inel (asigură 0,0075 mg/zi) înlocuit la 90 de zile	
Estradiol hemihidrat tablete vaginale	Vagifem	10 µg de două ori pe săptămână	10 sau 25 µg de două ori pe săptămână	

[a]Denumiri comerciale din Statele Unite.
[b]Administrarea orală a estrogenilor stimulează sinteza proteinelor hepatice și crește concentrațiile circulante ale globulinei care leagă hormonii sexuali, ceea ce, la rândul ei, poate compromite biodisponibilitatea androgenilor și a estrogenilor. Femeile cu concentrații crescute de trigliceride sau cu afectarea semnificativă a funcției hepatice sunt candidate pentru terapia cu estrogen pe altă cale de administrare decât cea orală.
[c]Nu se aplică plasturi de estrogen pe sau lângă sâni. Se evită zona taliei, deoarece plasturele poate adera de îmbrăcămintea fixă pe corp.
[d]Autorizat de FDA doar pentru prevenția osteoporozei din postmenopauză.
[e]Nu este disponibil în Statele Unite.

TABEL 31–4 Doze de progestative pentru protecție endometrială (administrare ciclică)

Progestativ	Denumire comercială	Doze
Didrogesteronă[a]	Duphaston	10–20 mg/zi, timp de 12–14 zile pe lună calendaristică (doze disponibile pentru adm. orală: cpr. 10 mg)
Medroxiprogesteron acetat	Provera	5–10 mg/zi, timp de 12–14 zile pe lună calendaristică (doze disponibile pentru adm. orală: cpr. 2,5; 5; 10 mg)
Progesteron micronizat	Prometrium	200 mg/zi, timp de 12–14 zile pe lună calendaristică (doze disponibile pentru adm. orală: cpr. 100 și 200 mg)
Noretindronă acetat	Aygestin[b]	5 mg/zi, timp de 12–14 zile pe lună calendaristică (doze disponibile pentru adm. orală: cpr. 2,5 și 5 mg)

[a]Nu este disponibil în Statele Unite.
[b]Nu este autorizat în Statele Unite pentru terapia hormonală din menopauză.

- Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica eficacitatea **fitoestrogenilor** și efectele lor asupra sânului, osului și endometrului.

Progestative

- La femeile care nu au fost supuse histerectomiei ar trebui adăugat un **progestativ**, deoarece monoterapia cu estrogeni este asociată cu hiperplazia endometrială și cu cancerul.
- Cel mai frecvent utilizate progestative orale sunt **medroxiprogesteron acetat**, **progesteron micronizat** și **acetat de noretindronă** (cunoscut și ca **noretisteronă**).
- În **Tabelul 31–4** sunt prezentate mai multe regimuri de administrare a progestativelor pentru a preveni hiperplazia endometrială. Regimurile de administrare combinate estrogen-progestativ sunt prezentate în **Tabelul 31–5**. Metodele de administrare includ următoarele:
  - ✓ **Administrarea continuă-ciclică de estrogen-progestativ (secvențială)** are ca rezultat o sângerare de privare la aproximativ 90% dintre femei. Progestativul este administrat timp de 12 până la 14 zile din ciclul de 28 de zile.
  - ✓ **Administrarea continuă-combinată de estrogen-progestativ** produce atrofie endometrială, dar previne sângerarea lunară. Poate provoca inițial sângerări imprevizibile.
  - ✓ **Administrarea continuă în ciclu-extins de estrogen-progestativ (retragere ciclică).** Estrogenul se administrează zilnic, iar progestativul se administrează de șase ori pe an (o dată la două luni) timp de 12 până la 14 zile, rezultând șase cicluri pe an.
  - ✓ **Administrarea intermitentă-combinată de estrogen-progestativ (în puls continuu)** reduce incidența sângerărilor uterine. Se compune din 3 zile de monoterapie cu estrogen, urmate de 3 zile de estrogen combinat cu progestativ, care se repetă fără întrerupere. Acest tip de administrare produce mai puține reacții adverse decât regimurile cu doze mai mari de progestativ.

ALTERNATIVE MEDICAMENTOASE

- Pentru femeile cu contraindicații sau care nu tolerează estrogeni și/sau progestative, pot fi luate în considerare și alte opțiuni de tratament pentru bufeuri (**Tabelul 31–6**). Unii medici consideră că **inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)** (de ex., **paroxetina**) sau **inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei** (de ex., venlafaxina) sunt agenți de primă linie. **Clonidina** poate fi eficientă, dar reacțiile adverse sunt adesea problematice (de ex., sedare, uscăciune a gurii, hipotensiune arterială).

TABEL 31–5 Regimuri terapeutice hormonale combinate pentru menopauză utilizate frecvent

Regim	Denumire comercială	Doze
Regimuri cu administrare orală		
Estrogeni ecvini conjugați (EEC) + medroxiprogesteron acetat (MPA)	Prempro (continuu)	0,625 mg/2,5 MPA; 0,625 mg/5 mg zilnic Doze scăzute: 0,3 mg/1,5 mg; 0,45 mg/1,5 mg zilnic
	Premphase (continuu secvențial)	0,625 mg EEC zilnic doar în primele 2 săpt. ale unui ciclu de 4 săpt., apoi 0,625 mg zilnic EEC + 5 mg MPA zilnic în ultimele 2 săpt. ale unui ciclu de 4 săpt.
Estrogeni ecvini conjugați (EEC) + bazedoxifen	Duavee (continuu)	0,45 mg/20 mg zilnic
Etinilestradiol (EE) + noretindronă acetat (NETA)	Generic, Femhrt (continuu)	5 µg EE/1 mg NETA zilnic Doză scăzută (doar Femhrt): 2,5 µg EE/0,5 mg NETA zilnic
Estradiol (E) + drospirenonă (DRSP)	Angeliq (continuu)	1 mg E/5 mg DRSP zilnic Doză scăzută: 0,5 mg E/0,25 mg DRSP zilnic
Estradiol (E) + norgestimat	Prefest (estrogen/progestativ intermitent)	1 mg E zilnic primele 3 zile, apoi 1 mg E/0,09 mg norgestimat zilnic următoarele 3 zile; se repetă continuu
Estradiol (E) + noretindronă acetat (NETA)	Activella (continuu) Mimvey (continuu)	1 mg E/0,5 mg NETA zilnic Doză scăzută: 0,5 mg E/0,1 mg NETA zilnic 1 mg E/0,5 mg NETA zilnic
Regimuri cu administrare transdermică		
Estradiol + noretindronă acetat plasture	CombiPatch (continuu) CombiPatch (continuu secvențial)	Continuu: 0,05/0,14 mg; 0,05/0,25 mg (aplicați 1 plasture de două ori pe săptămână) Continuu secvențial: 0,05 mg dintr-un plasture doar cu estradiol (aplicați 1 plasture de 2 ori/săpt.) în primele 2 săpt. ale unui ciclu de 4 săpt., apoi orice doză din CombiPatch (aplicați 1 plasture de 2 ori/săpt.) în ultimele 2 săpt. ale unui ciclu de 4.
Estradiol (E) + levonorgestrel plasture	Climara Pro (continuu)	0,045 mg E/0,015 mg/zi (aplicați 1 plasture o dată pe săptămână)

(EEC, estrogeni ecvini conjugați; DRSP, drospirenonă; E, estradiol; EE, etinilestradiol; NETA, noretindronă acetat; MPA, medroxprogesteron acetat)

Androgeni

- Utilizarea **testosteronului** la femei, deși controversată, devine din ce în ce mai frecventă, chiar și în absența deficitului de androgeni. Testosteronul, cu sau fără estrogen, poate îmbunătăți calitatea experienței sexuale la femeile aflate în postmenopauză.
- Contraindicațiile absolute ale terapiei cu androgeni includ sarcina sau lactația și neoplazia cunoscută sau suspectată dependentă de androgeni.
- Doze excesive pot determina virilizare, retenție de lichide și alterarea lipoproteinelor lipidice, fiind mai frecvente în cazul administrării orale. Dovezile cu privire la eficacitatea și siguranța testosteronului la femei lipsesc, astfel că utilizarea sa nu este recomandată în prezent.

TABEL 31-6 Alternative la estrogen pentru tratamentul bufeurilor[a]

Medicament	Denumire comercială[b]	Doză inițială	Doze uzuale	Observații
Tibolonă[c]	Livial (nu este disponibil în Statele Unite)	2,5 mg	2,5 mg/zi	Tibolona nu este recomandată în timpul perimenopauzei, deoarece poate provoca sângerări neregulate
Venlafaxină	Effexor, Effexor XR	37,5 mg	37,5–150 mg/zi	Efectele adverse includ greață, cefalee, somnolență, amețeli, insomnie, nervozitate, xerostomie, anorexie, constipație, diaforeză, slăbiciune și hipertensiune arterială
Desvenlafaxină	Pristiq	100–150 mg	100–150 mg/zi	Efectele adverse includ greață, cefalee, somnolență, amețeli, insomnie, xerostomie, anorexie, constipație, diaforeză și slăbiciune
Paroxetină, paroxetină CR[d]	Brisdelle,[e] Paxil, Paxil CR, Pexeva	17,5 mg/zi (paroxetină)[e], 10 mg/zi (paroxetină) sau 12,5 mg/zi (paroxetină CR)	7,5 mg/zi[e], 10–20 mg/zi sau 12,5–25 mg/zi	Efectele adverse includ greață, somnolență, insomnie, cefalee, amețeli, xerostomie, constipație, diaree, slăbiciune și diaforeză
Megestrol acetat	Megace	20 mg/zi	20–40 mg/zi	Progesteronul poate fi implicat în etiologia cancerului de sân; de asemenea, există îngrijorări privind siguranța agenților progestativi la femeile cu cancer mamar preexistent

Clonidină	*Catapres și comprimate generice (oral)* Catapres-TTS (transdermic) Kapvay comprimate (eliberare prelungită; oral)	0,1 mg/zi	0,1 mg/zi	Efectele adverse includ somnolență, amețeli, hipotensiune arterială și uscăciunea gurii, în special la doze mai mari
Gabapentină	Gralise, Neurontin	300 mg la culcare	900 mg/zi (divizată în trei doze zilnice), au fost studiate doze până la 2400 mg/zi (divizată în trei doze zilnice)	Efectele adverse includ somnolență și amețeli; aceste simptome pot fi deseori evitate cu o creștere graduală a dozei

(CR, eliberare controlată [*controlled release*])

[a]Tratamentul bufeurilor din postmenopauză este o indicație off-label în Statele Unite pentru toate medicamentele enumerate, cu excepția unui preparat cu paroxetină (paroxetină mesilat).

[b]Denumiri comerciale din Statele Unite.

[c]Nu este disponibil în Statele Unite.

[d]Au fost de asemenea studiați și alți inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (de ex., citalopram, escitalopram, fluoxetină și sertralină) și pot fi utilizați pentru tratamentul bufeurilor.

[e]Produsul Brisdelle conține 7,5 mg de paroxetină și este autorizat de FDA pentru a trata simptomele vasomotorii moderate până la severe ale menopauzei. Acest produs nu este aprobat de FDA pentru tratarea afecțiunilor psihiatrice.

Modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (*selective estrogen receptor modulators* – SERM)

- SERM sunt compuși nesteroidieni care acționează ca agoniști ai receptorilor estrogenici în unele țesuturi, cum ar fi țesutul osos, și ca antagoniști ai receptorilor estrogenici în alte țesuturi, cum ar fi țesutul mamar, prin legarea cu afinitate mare la receptorii estrogenului.
- **Tamoxifenul** este un antagonist în țesutul mamar și un agonist la nivelul țesutului osos și endometrial (a se vedea Capitolul 60).
- **Raloxifenul** este autorizat pentru prevenirea și tratamentul osteoporozei din postmenopauză și reducerea riscului de cancer mamar invaziv la femeile aflate în postmenopauză cu osteoporoză. Doza este de 60 mg o dată pe zi.
- SERM de generația a treia, **bazedoxifenul**, este utilizat împreună cu estrogen conjugat și este autorizat de FDA pentru simptome vasomotorii moderate până la severe și pentru prevenirea osteoporozei.
- **Ospemifenul** a fost recent autorizat pentru dispareunie moderată până la severă cauzată de menopauză, atrofie vulvară și vaginală. Prospectul său conține un avertisment legat de creșterea riscului de cancer endometrial la femeile cu uter care utilizează ospemifen (un agonist estrogenic la nivel endometrial) fără un progestativ pentru a reduce hiperplazia endometrială. De asemenea, conține un avertisment legat de riscul posibil de accident vascular cerebral și de tromboembolism venos. De asemenea, crește frecvența bufeurilor.

Tibolonă

- **Tibolona** (indisponibilă în Statele Unite) prezintă activitate combinată estrogenică, progesteronică și androgenică. Tibolona îmbunătățește starea de spirit, libidoul, simptomele menopauzei și atrofia vaginală. Protejează împotriva pierderii osoase și reduce riscul de fracturi vertebrale. Reduce nivelurile colesterolului total, trigliceridelor, lipoproteinei (a), dar poate scădea concentrațiile lipoproteinelor cu densitate crescută. Reduce riscul de cancer de sân și de colon la femeile cu vârsta cuprinsă între 60 și 85 de ani.
- Efectele adverse includ creșterea în greutate și balonarea. Poate crește riscul de accident vascular cerebral la femeile în vârstă. Acesta este asociat cu recurența cancerului de sân și poate crește riscul cancerului endometrial.

RISCURILE TERAPIEI HORMONALE

- Efectele adverse ale **estrogenilor** includ greață, cefalee, sensibilitatea sânilor și sângerări abundente. Efectele adverse mai grave includ un risc crescut de accident vascular cerebral, tromboembolism venos și boli ale veziculei biliare. Estrogenii administrați transdermic prezintă un risc mai scăzut decât estrogenii administrați oral să provoace sensibilitatea sânilor, afectarea veziculei biliare și tromboză venoasă profundă.
- Efectele adverse ale progestativelor includ iritabilitate, cefalee, tulburări de dispoziție, retenție hidrică și tulburări de somn.
- Studiul WHI a arătat o creștere generală a riscului de boală coronariană la femeile sănătoase în postmenopauză cu vârsta cuprinsă între 50 și 79 de ani care au urmat **terapie estro-progestativă**, comparativ cu cele care au luat placebo. Brațul din WHI în care femeile au primit doar estrogen nu a prezentat niciun efect (nici creșterea, nici scăderea) în ceea ce privește riscul de boală coronariană. O analiză mai recentă a datelor din WHI, care a inclus numai participante aderente, a constatat că riscul de boală coronariană la femeile cu estrogen plus progestativ este crescut în primii 2 ani de tratament, chiar și la femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 de ani la intrarea în studiu. Cu toate acestea, riscul de boală coronariană la femeile care au inițiat terapia în decurs de 10 ani de la menopauză pare să scadă după 6 ani de tratament. În menopauză, tratamentul cu hormoni nu trebuie inițiat sau continuat numai pentru prevenirea bolilor cardiovasculare.
- Riscul de tromboembolism venos și accident vascular cerebral crește cu administrarea pe cale orală a THM care conține estrogen, dar riscul absolut este scăzut la femeile cu vârsta sub 60 de ani. THM cu administrare transdermică și terapia cu estrogen oral cu doze mici par să determine un risc mai scăzut de tromboembolism venos și accident vascular cerebral, în comparație cu

regimurile cu doză standard de estrogen pe cale orală. Progestativele norpregnani, de asemenea, par a fi trombogenice. Tratamentul cu hormoni în menopauză trebuie evitat la femeile cu risc crescut de evenimente tromboembolice (de ex., cele cu mutație Factor V Leiden, obezitate sau antecedente de evenimente tromboembolice anterioare).

TABEL 31-7 Managementul pacientelor care utilizează terapie hormonală în menopauză

Inițierea terapiei hormonale

Terapia hormonală trebuie administrată doar atât timp cât este necesar controlul simptomelor vasomotorii (de obicei 2–3 ani)

Control la 6 săptămâni

- Pentru a discuta îngrijorări ale pacientei privind terapia hormonală
- Pentru a evalua pacienta din punctul de vedere al ameliorării simptomatologiei, al reacțiilor adverse și tipare de sângerare de privare (în cazul în care se administrează terapia hormonală continuă secvențială)

Medicament	Reacție adversă	Parametru de monitorizare	Modificare sugerată
Estrogen		Persistența bufeurilor	Creșterea dozei de estrogen
Estrogen	Sensibilitatea sânilor		Reducerea dozei de estrogen; alegerea unui regim cu administrare transdermică
Progestativ	Balonare Simptome similare celor premenstruale		Alegerea altui progestativ

Control anual

Monitorizare anuală: istoricul medical, examenul fizic (inclusiv examinarea pelvină), măsurarea tensiunii arteriale și monitorizarea de rutină pentru cancerul endometrial (așa cum este indicat). Monitorizarea suplimentară se stabilește pe baza răspunsului inițial al pacientei la terapie și pe baza necesității oricărei modificări a regimului

Examinarea sânului: mamografii anuale (programate pe baza vârstei pacientei și a factorilor de risc)

Prevenția osteoporozei: DMO trebuie măsurată la femeile ≥65 de ani și la femeile <65 de ani cu factori de risc pentru osteoporoză. Repetarea testelor trebuie efectuată conform indicațiilor clinice.

La femeile care urmează terapie hormonală secvențială	Ecografie transvaginală și, atunci când este indicat, trebuie efectuată biopsie endometrială dacă sângerarea vaginală are loc în orice moment, altul decât momentul așteptat al sângerării de privare sau când apare o sângerare mai abundentă sau mai prelungită (dacă histopatologia endometrială nu poate fi exclusă prin ecografie endovaginală, poate fi necesară o evaluare suplimentară, cum ar fi histeroscopia)
La femeile care urmează terapie hormonală continuă combinată	Evaluarea endometrului trebuie luată în considerare atunci când hemoragiile neregulate persistă mai mult de 6 luni după inițierea tratamentului

(DMO, densitatea minerală osoasă)

- Tratamentul hormonal în menopauză este contraindicat la femeile cu antecedente personale de cancer de sân. Riscul de cancer mamar asociat cu THM pare să fie relaționat cu asocierea progestativului la terapia cu estrogen și pare să fie crescut după 5 sau mai mulți ani de utilizare combinată continuă. Utilizarea numai a estrogenului pare să scadă în loc să crească riscul de cancer mamar.
- Studiul WHI sugerează că THM orală combinată nu crește riscul cancerului endometrial comparativ cu placebo, însă doar estrogenul administrat femeilor cu un uter intact crește semnificativ riscul de cancer uterin.
- Studiul WHI a sugerat că THM orală combinată nu crește riscul de apariție a cancerului ovarian. Un studiu observațional a confirmat, dar a remarcat o creștere a riscului de cancer ovarian la femeile aflate în postmenopauză care au urmat terapia doar cu estrogen pentru mai mult de 10 ani.
- Studiul WHI a constatat că femeile în postmenopauză, cu vârsta de 65 ani sau mai mult, care au urmat terapie cu **estrogen plus progestativ**, au prezentat o rată de demență de două ori mai mare, inclusiv boala Alzheimer, decât cele care au luat placebo. Terapia combinată nu a împiedicat apariția afectării cognitive ușoare. Brațul cu tratament doar cu estrogen a prezentat rezultate similare.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Managementul pacientelor care urmează terapia hormonală este rezumat în **Tabelul 31-7**.

CONCLUZII

- Terapia hormonală în menopauză ar trebui luată în considerare pentru femeile sănătoase cu simptome vasomotorii moderate până la severe, care apar în decurs de 10 ani de la instalarea menopauzei sau cu vârsta mai mică de 60 de ani și care nu au contraindicații. Durata tratamentului estro-progestativ este limitată de riscul de apariție a cancerului de sân la 3 până la 5 ani de utilizare; terapia cu estrogen permite o flexibilitate mai mare, de până la 7 ani de utilizare.
- Utilizarea pe termen lung a THM sau inițierea la femeile în vârstă este asociată cu riscuri mai mari.
- Toate tipurile de estrogeni și căile de administrare a acestora prezintă o eficacitate similară pentru ameliorarea simptomelor vasomotorii și a atrofiei vulvo-vaginale. Există o relație dependentă de doză între administrarea de estrogen și suprimarea bufeurilor.
- Inițierea terapiei cu doze mici de estrogen permite minimizarea efectelor adverse.
- Se evită formele orale cu estrogeni în favoarea celor transdermice la femeile cu hipertrigliceridemie, afecțiuni hepatice și afecțiuni ale veziculei biliare. Estradiolul transdermic provoacă mai puțin frecvent greață și cefalee, în comparație cu estrogenii administrați oral.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 82, „Hormone Therapy in Women", autori Sophia N. Kalantaridou, Laura M. Borgelt, Devra K. Dang și Karim Anton Calis, din *Pharmacotherapy:A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey, Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 32

Sarcina și alăptarea: considerații terapeutice

- Resursele de informare privind utilizarea medicamentelor în timpul sarcinii și alăptării includ sistemul FDA (*Food and Drug Administration*) de clasificare a categoriilor de risc, surse de informare primare, terțiare, manuale și baze de date electronice (de ex., www.motherisk.org și www.toxnet.nlm.nih.gov).

FACTORI FIZIOLOGICI ȘI FARMACOCINETICI

- Durata sarcinii este de aproximativ 280 de zile (măsurată din prima zi a ultimului ciclu menstrual până la naștere). Perioada de sarcină este împărțită în trei perioade a câte trei luni calendaristice (trimestre).
- Absorbția medicamentelor în timpul sarcinii poate fi alterată de întârzierea golirii stomacului și vărsături. Un pH gastric crescut poate influența absorbția acizilor și bazelor slabe. Fluxul sanguin hepatic crește. Nivelurile mai ridicate de estrogen și progesteron pot altera activitatea enzimelor hepatice și cresc eliminarea unor medicamente, dar determină acumularea altora.
- Volumul plasmatic matern, debitul cardiac și filtrarea glomerulară cresc cu 30% până la 50% sau mai mult în timpul sarcinii, ceea ce poate reduce concentrația plasmatică a medicamentelor eliminate pe cale renală. Țesutul adipos crește; astfel, volumul de distribuție a medicamentelor liposolubile e posibil să crească. Concentrațiile plasmatice de albumină scad; astfel, volumul de distribuție a medicamentelor puternic legate de proteinele plasmatice e posibil să se mărească. Cu toate acestea, fluctuațiile concentrațiilor serice sunt mici, întrucât aceste medicamente nelegate sunt eliminate mai rapid de ficat și rinichi.
- Placenta este un organ care asigură schimbul de medicamente între mamă și făt. Medicamentele cu mase moleculare mai mici de 500 Da traversează ușor placenta, cele cu mase moleculare între 600 și 1000 Da traversează mai încet și medicamentele cu mase moleculare mai mari de 1000 Da (de ex., insulină și heparină) nu traversează în cantități semnificative.
- Medicamentele lipofile (de ex., opioide și antibiotice) traversează mai ușor decât cele hidrosolubile. Unele medicamente legate de proteinele serice pot realiza concentrații plasmatice mai mari la nivel fetal decât la nivel matern.

ALEGEREA MEDICAMENTELOR ÎN TIMPUL SARCINII

- Incidența malformațiilor congenitale este de aproximativ 3% până la 6% și se estimează că mai puțin de 1% dintre toate defectele la naștere sunt cauzate de expunerea la medicamente.
- Efectele adverse la nivel fetal depind de doza medicamentului, calea de administrare și stadiul sarcinii în care a avut loc expunerea.
- Expunerea fătului la un teratogen în primele 2 săptămâni după concepție poate avea un efect de tipul „totul sau nimic" (poate să distrugă embrionul sau să nu aibă niciun efect nedorit). Expunerea în timpul organogenezei (18–60 de zile postconcepție) poate cauza anomalii structurale (de ex., **metotrexat, ciclofosfamidă, dietilstilbestrol, litiu, retinoizi, talidomidă**, unele **antiepileptice** [**AE**] și **derivați cumarinici**).
- Expunerea după acest stadiu poate duce la retard de creștere, anomalii ale sistemului nervos central (SNC) ori de alt tip, sau la moarte. Cel mai probabil, **antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)** și **derivații de tetraciclină** vor prezenta efecte nedorite în trimestrul al doilea sau al treilea de sarcină.
- Principiile privind utilizarea medicamentelor în timpul sarcinii includ: (1) selectarea medicamentelor care au fost utilizate în siguranță de mai mult timp; (2) prescrierea unor doze aflate la capătul inferior al intervalului de dozare; (3) eliminarea medicamentelor care nu sunt esențiale și descurajarea automedicației și (4) evitarea medicamentelor cunoscute ca fiind nocive.

PLANIFICAREA PRECONCEPȚIEI

- Suplimentarea cu **acid folic** între 0,4 și 0,9 mg, administrat zilnic, este recomandată pe parcursul vârstei reproductive pentru a reduce riscul apariției defectelor de tub neural (DTN) la făt.

Femeile cu potențial de reproducere care folosesc AE ar trebui să utilizeze vitamine prenatale cu acid folic 0,4 până la 5 mg/zi. Doze mai mari de folat trebuie administrate femeilor care au antecedente de naștere a unui copil cu DTN și celor care utilizează acid valproic.

- Reducerea utilizării de alcool, tutun și alte substanțe înainte de sarcină îmbunătățește prognosticul. Intervențiile comportamentale sunt preferate pentru renunțarea la fumat. Utilizarea **terapiei de substituție cu nicotină** în timpul sarcinii este controversată.

PROBLEME SPECIFICE SARCINII

TRACTUL GASTROINTESTINAL

- Constipația apare frecvent în timpul sarcinii. Se inițiază educarea mamei, exercițiile fizice și creșterea aportului de fibre dietetice și lichide. Dacă este necesară terapie adițională, se asigură un **aport suplimentar de fibre** și/sau un laxativ emolient. **Polietilenglicolul, lactuloza** și **sorbitolul** pot fi folosite intermitent. De asemenea, **senna** și **bisacodil** pot fi utilizate ocazional. Sărurile de magneziu și sodiu pot cauza dezechilibre electrolitice. Se evită **uleiul de ricin** și **uleiul de parafină**.
- Terapia pentru boala de reflux gastroesofagian include modificări ale stilului de viață și dietetice, precum mesele mici, dese; evitarea alcoolului, a tutunului și a cofeinei; evitarea consumului de alimente înainte de culcare; ridicarea capului patului. Dacă este necesar, se administrează **antiacide pe bază de aluminiu, calciu** sau **magneziu; sucralfat; cimetidină** sau **ranitidină**. Inhibitorii pompei de protoni reprezintă o opțiune dacă răspunsul la antagoniștii receptorilor histaminergici 2 (H2) este inadecvat. Se evită **bicarbonatul de sodiu** și **trisilicatul de magneziu**.
- Terapia pentru hemoroizi include un aport crescut de fibre dietetice, aport adecvat de lichide pe cale orală și utilizarea băilor de șezut. Dacă răspunsul este inadecvat, pot fi utilizate laxative și emoliente ale scaunului. Anestezicele topice, substanțele protectoare ale pielii și substanțele astringente pot ameliora iritația și durerea. Hidrocortizon administrat topic poate reduce inflamația și pruritul.
- Tratamentul nefarmacologic pentru greață și vărsături include consumul de mese mici, dese; evitarea alimentelor grase și condimentate; presopunctura. Farmacoterapia poate include utilizarea de ghimbir, antihistaminice (de ex., **doxilamină**) și **piridoxină**. *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) consideră ca tratament de primă linie piridoxina în monoterapie sau în asociere cu doxilamină. Metoclopramida și fenotiazinele sunt considerate sigure în sarcină, dar pot cauza sedare și efecte extrapiramidale. **Ondansetron** poate cauza despicături labio-palatine.
- **Corticosteroizii** au fost eficienți pentru tratamentul hyperemesis gravidarum (greață și vărsături severe care determină o scădere în greutate cu >5% din greutatea de dinainte de sarcină, deshidratare și cetonurie), dar riscul de apariție a despicăturilor labio-palatine este crescut. Nu trebuie utilizați în primul trimestru.

DIABET ZAHARAT GESTAȚIONAL

- Terapia de primă linie pentru toate femeile cu diabet zaharat gestațional (DZG) include exerciții fizice, modificări ale dietei și restricții calorice pentru femeile obeze. Este necesară automonitorizarea zilnică a glicemiei. Dacă modificările stilului de viață nu reușesc să asigure controlul glicemic, este recomandată terapia medicamentoasă. Controlul glicemic presupune concentrații ale glicemiei preprandiale din sângele capilar mai mici sau egale cu 95 mg/dl (5,3 mmol/l) împreună cu unul dintre următoarele criterii: glicemia postprandială la 1 oră după masă mai mică sau egală cu 140 mg/dl (7,8 mmol/l) sau glicemia postprandială la 2 ore după masă de 120 mg/dl (6,7 mmol/l) sau mai mică. **Insulina umană** este medicația de elecție pentru managementul diabetului în timpul sarcinii deoarece nu traversează placenta. **Glibenclamida** (*glyburide*) și **metformina** reprezintă alternative, dar datele privind siguranța la utilizare pe termen lung sunt limitate. ACOG sprijină utilizarea fie a insulinei, a glibenclamidei, fie a metforminei ca terapie de primă linie.

HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

- Tulburările hipertensive asociate sarcinii includ: (1) preeclampsie-eclampsie, (2) hipertensiune arterială cronică (HTA; HTA preexistentă sau care apare înainte de 20 de săptămâni de sarcină), (3) hipertensiune arterială cronică complicată cu preeclampsie și (4) HTA gestațională (HTA fără proteinurie, care apare după 20 de săptămâni de sarcină). Eclampsia, o urgență medicală,

este preeclampsia plus crize convulsive. HTA în sarcină înseamnă fie tensiune arterială sistolică mai mare de 140 mmHg, fie cea diastolică mai mare de 90 mmHg, pe baza a cel puțin două măsurători la interval de cel puțin 4 ore.

- Pentru femeile cu risc de preeclampsie, administrarea de **acid acetilsalicilic** în doză mică (60–81 mg/zi) începând cu sfârșitul primului trimestru reduce riscul de preeclampsie cu 17%. De asemenea, acidul acetilsalicilic reduce riscul de naștere prematură cu 8% și moarte fetală și neonatală cu 14%. Administrarea de calciu, 1 până la 2 g/zi, scade riscul relativ de HTA cu 35% și de preeclampsie cu 55%. Potrivit ACOG, aceste recomandări nu se aplică populațiilor cu un aport adecvat de calciu, precum Statele Unite ale Americii.
- Terapia medicamentoasă antihipertensivă este discutată ulterior în cadrul secțiunii „Boli cronice în sarcină" de mai jos.
- **Sulfatul de magneziu** scade riscul de progresie a preeclampsiei la eclampsie cu aproape 60% și, totodată, combate convulsiile eclamptice. Se evită utilizarea de **diazepam** și **fenitoină**.

AFECȚIUNI TIROIDIENE

- Tireotoxicoza gestațională tranzitorie dispare de obicei până în săptămâna 20 de sarcină. Medicația antitiroidiană nu este de obicei necesară.
- Femeile însărcinate, cu hipertiroidism clinic manifest, ar trebui tratate cu **tiamazol (methimazole)** sau **propiltiouracil**, iar cele cu hipotiroidism clinic manifest ar trebui să primească terapie de substituție a hormonilor tiroidieni (**levotiroxină**).

TROMBOEMBOLISM VENOS (TEV)

- Pentru tratamentul tromboembolismului acut în timpul sarcinii, **heparinele cu greutate moleculară mică** (HGMM) sunt preferate față de **heparina nefracționată** sau **warfarină**. Se continuă tratamentul pe parcursul sarcinii și timp de 6 săptămâni după naștere. Durata terapiei nu trebuie să fie mai mică de 3 luni. Se evită utilizarea de fondaparinux, lepirudină și bivalirudină, exceptând cazul în care există o alergie severă la heparină. Dabigatran, rivaroxaban și apixaban nu sunt recomandate. Se evită warfarina pentru că poate cauza hemoragie fetală, hipoplazie nazală, epifize punctate sau anomalii ale SNC.
- Pentru femeile cu risc intermediar sau crescut de TEV recurent se asigură o profilaxie ante-partum cu HGMM plus o profilaxie post-partum de 6 săptămâni cu HGMM sau warfarină. Pentru femeile cu valve cardiace prostetice, trombofilie și pentru cele care prezintă un risc foarte crescut de TEV se consultă ghidurile curente.

PROBLEME ACUTE ÎN SARCINĂ

CEFALEE

- Pentru cefaleea de tip tensional și migrenă, terapia de primă linie în timpul sarcinii este cea nefarmacologică, inclusiv relaxare, managementul stresului și biofeedback.
- Dacă este necesar, paracetamolul (acetaminophen) sau ibuprofenul pot fi utilizate în cefaleea de tip tensional. Toate AINS și acidul acetilsalicilic sunt contraindicate în al treilea trimestru din cauza riscului de închidere a canalului arterial (*ductus arteriosus*). În plus, acidul acetilsalicilic poate să producă hemoragii materne și fetale și reducerea contractilității uterine. **Opioidele** sunt rareori utilizate.
- Paracetamolul și ibuprofenul pot fi utilizate în cazul migrenei. Opioidele au fost folosite, dar acestea pot contribui la senzația de greață, iar utilizarea pe termen lung poate cauza sevraj neonatal. Pentru migrenele care nu răspund la tratament se poate utiliza **sumatriptan**. **Ergotamina** și **dihidroergotamina** sunt contraindicate. **Prometazina**, **proclorperazina** și **metoclopramida** pot fi folosite pentru starea de greață asociată migrenei.
- În cazul femeilor însărcinate care prezintă cefalee severă (de obicei migrenă) care nu răspunde la alte tratamente, poate fi utilizat propranolol în cea mai mică doză eficientă, drept tratament profilactic. Alternativele includ amitriptilina sau nortriptilina, 10 până la 25 mg pe zi, pe cale orală.

INFECȚII ALE TRACTULUI URINAR

- Principalul agent etiologic este *Escherichia coli*, dar *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* și *Streptococcus* de grup B pot cauza unele infecții. Bacteriuria netratată poate duce la pielonefrită, naștere prematură, hipertensiune, anemie, insuficiență renală tranzitorie și greutate mică la naștere.

- Tratamentul bacteriuriei asimptomatice este necesar pentru a reduce riscul de pielonefrită și naștere prematură. În mod obișnuit, tratamentul bacteriuriei asimptomatice și al cistitei durează între 7 și 14 zile.
- Cel mai frecvent utilizate antibiotice pentru bacteriurie asimptomatică și cistită sunt β-lactaminele (peniciline și cefalosporine) și nitrofurantoina. Rezistența *E. coli* la ampicilină și amoxicilină este problematică. **Nitrofurantoina** nu este activă împotriva *Proteus* și nu ar trebui utilizată după săptămâna 37 de sarcină pentru pacientele cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază din cauza riscului de anemie hemolitică la nou-născut. Medicamentele **cu structură sulfamidică** pot crește riscul de icter nuclear (*kernicterus*) la nou-născut și ar trebui evitate în ultimele săptămâni de sarcină. **Antagoniștii acidului folic**, precum **trimetoprim**, sunt relativ contraindicați în timpul primului trimestru din cauza asocierii lor cu malformații cardiovasculare. La nivel regional, ratele crescute de rezistență a *E. coli* la trimetoprim-sulfamidă îi limitează utilizarea. **Fluorochinolonele** și **tetraciclinele** sunt contraindicate.
- Tratamentul intraspitalicesc al pielonefritei include administrarea parenterală de cefalosporine de generația a doua sau a treia, ampicilină plus gentamicină sau ampicilină-sulbactam. Trecerea la antibioterapie orală se poate face după ce pacienta este afebrilă timp de 48 de ore, dar se va evita nitrofurantoina. Durata totală a antibioterapiei în cazul pielonefritei este de 10 până la 14 zile.

BOLI CU TRANSMITERE SEXUALĂ

- Farmacoterapia pentru anumite boli cu transmitere sexuală este prezentată în **Tabelul 32–1**.
- Complicațiile produse de *Chlamydia trachomatis* includ boala inflamatorie pelvină, sarcina ectopică și infertilitatea. Infecția cu *Chlamydia* poate fi transmisă la naștere nou-născutului și poate determina conjunctivită și o pneumonie subacută, afebrilă.
- **Benzatin penicilina G** este medicamentul de elecție pentru toate stadiile de sifilis, cu excepția neurosifilisului, care este tratat cu **penicilină G soluție apoasă**. Penicilina este eficientă în prevenirea transmiterii infecției la făt și tratarea fătului deja infectat.
- *Neisseria gonorrhoeae* este un factor de risc pentru boala inflamatorie pelvină și nașterea prematură. Simptomele la nou-născut (rinită, vaginită, uretrită, conjunctivită gonococică neonatală [*ophthalmia neonatorum*] și sepsis) încep de obicei în decursul a 2 până la 5 zile după naștere. Poate să apară pierderea vederii. Cefalosporinele orale nu mai sunt considerate opțiunea de tratament preferată în gonoree din cauza rezistenței antimicrobiene. Infecția concomitentă cu Chlamydia este comună, motiv pentru care tratamentul pentru gonoree include de obicei și tratamentul pentru infecția cu Chlamydia.
- Preocuparea majoră legată de herpesul genital este transmiterea infecției virale la nou-născut, în timpul nașterii. Utilizarea de **aciclovir** în timpul primului trimestru nu este asociată cu un risc crescut de malformații congenitale. **Valaciclovir** reprezintă o alternativă de tratament.
- Vaginita bacteriană este cauzată de bacterii anaerobe, micoplasme și *Gardnerella vaginalis*. Este un factor de risc pentru ruptura prematură de membrane, travaliu prematur, naștere prematură, infecție intraamniotică și endometrită post-partum.
- Trichomoniaza este asociată cu un risc crescut de ruptură prematură a membranelor, naștere prematură și greutate mică la naștere. Instituirea tratamentului poate preveni infecția respiratorie sau genitală la nou-născut.

BOLI CRONICE ÎN SARCINĂ

- **Tabelul 32–2** prezintă tratamentul pentru unele afecțiuni cronice întâlnite în timpul sarcinii.

RINITĂ ALERGICĂ ȘI ASTM

- Diagnosticarea și stadializarea astmului în timpul sarcinii este la fel ca și pentru femeile neînsărcinate, dar este necesară o monitorizare mai frecventă. Riscurile pentru făt asociate cu utilizarea de medicamente sunt mai reduse decât cele ale unui astm netratat.
- Tratamentul astmului urmează o abordare în trepte. În treapta 1, toate femeile însărcinate diagnosticate cu astm ar trebui să aibă acces la un **β_2-agonist** inhalator cu durată scurtă de acțiune (salbutamol [albuterol] este agentul preferat). În cazul astmului persistent (treapta 2 sau mai sus), administrarea de doze mici, medii sau mari de corticosteroizi drept medicație de control, este esențială. Budesonida este agentul preferat, dar corticosteroizii administrați înainte de sarcină pot fi utilizați în continuare. Utilizarea **β_2-agoniștilor** cu durată lungă de acțiune este

TABEL 32–1 *Tratamentul în sarcină al bolilor cu transmitere sexuală*

BTS	Medicament (Denumire comercială)	Doză uzuală	Monitorizare	Observații
Vaginită bacteriană	*Se recomandă:* Metronidazol (Flagyl) ***SAU*** Metronidazol 0,75% gel Alternative[a]: Clindamicină (Cleocin, Dalacin)	• 500 mg, oral, de două ori pe zi x 7 zile • 5 gr, intravaginal, o dată pe zi x 5 zile	Retestarea nu este necesară dacă simptomele dispar	Nu există nicio conexiune între clindamicina administrată intravaginal și complicații la nou-născut Pot fi utilizate medicamente cu administrare orală sau vaginală
Infecție cu Chlamydia	*Se recomandă:* Azitromicină (Zithromax) *Alternative[a]:* Amoxicilină (Amoxil) Eritromicină bază Eritromicină etilsuccinat	1 g, oral, x 1 doză	Testul pentru verificarea dispariției infecției se face la 3–4 săptămâni după încheierea tratamentului; se recomandă retestarea tuturor după 3 luni	Co-infecția cu gonoree este comună; ambele sunt tratate concomitent Infecția cu Chlamydia este asimptomatică la bărbați și femei Femeile cu vârsta mai mică de 25 de ani și cele cu risc crescut trebuie retestate în al treilea trimestru
Herpes genital	*Se recomandă:* Aciclovir (Zovirax) ***SAU*** Valaciclovir	400 mg, oral, de trei ori pe zi 500 mg, oral, de două ori pe zi	Testarea serologică de rutină pentru HSV-2 nu este recomandată	Se inițiază tratamentul în săptămâna 36 de sarcină
Gonoree	*Se recomandă:* Ceftriaxonă (Rocephin) *PLUS* Azitromicină (Zithromax)	250 mg, im. x 1 doză 1 g, oral, x 1 doză	Din cauza ratei de reinfectare mari, se repetă testarea pentru gonoree la 3 luni după tratament	Co-infecția cu Chlamydia este comună; ambele sunt tratate concomitent Se consultă un specialist în boli infecțioase în caz de alergie la cefalosporină

(*continuare*)

TABEL 32–1 Tratamentul în sarcină al bolilor cu transmitere sexuală (*continuare*)

BTS	Medicament (Denumire comercială)	Doză uzuală	Monitorizare	Observații
Sifilis[b]				
Primar, secundar, latent timpuriu	*Se recomandă:* Benzatin penicilina G (Bicillin L_2-A)	2,4 milioane unități, im. x 1 doză; a doua doză poate fi administrată la 1 săptămână după doza inițială	Testare serologică non-treponemică[c] la 6 și 12 luni	În caz de eșec terapeutic sau reinfectare, se utilizează același medicament și aceeași doză, dar se crește la 3 doze săptămânale, excepând situația în care neurosifilisul este prezent
Terțiar, latent tardiv	*Se recomandă:* Benzatin penicilina G (Bicillin L-A)	2,4 milioane unități, im. x 3 doze, la interval de 1 săptămână	Testare serologică non-treponemică[c] la 6, 12 și 24 de luni. Examinarea LCR poate fi necesară	Se utilizează acest regim. pentru sifilis latent tardiv sau sifilis latent de durată necunoscută
Neurosifilis	*Se recomandă:* Penicilina G, soluție apoasă (Pfizerpen) *Alternative*[a]*:* Procain penicilina (Wycillin, Pfizerpen-AS) *PLUS* Probenecid	3–4 milioane unități, iv., la fiecare 4 ore sau 18–24 milioane unități, iv. continuu x 10–14 zile 2,4 milioane unități, im., zilnic, x 10–14 zile 500 mg, oral, de patru ori pe zi x 10–14 zile	Dacă inițial există o creștere a leucocitelor în LCR, se repetă analiza LCR la fiecare 6 luni până la normalizare	Se ia în considerare repetarea tratamentului dacă nivelul leucocitelor sau al proteinelor din LCR nu se normalizează după 2 ani Se utilizează un regim alternativ doar dacă complianța la tratament poate fi asigurată
Tricomoniază	*Se recomandă:* Metronidazol	2 g, oral, x 1 doză	Se reevaluează pacienții cu HIV la 3 luni după tratament	Tinidazolul este o alternativă pentru femeile neînsărcinate, dar se evită utilizarea acestuia în timpul sarcinii

(BTS, boală cu transmitere sexuală; im., intramuscular; iv., intravenos; LCR, lichid cefalorahidian)

[a]Vezi referința 50 pentru recomandări specifice privind posologia.

[b]Femeile însărcinate cu antecedente de alergie la peniciline ar trebui supuse procesului de desensibilizare la peniciline deoarece nu există alternative care s-au dovedit eficiente.

[c]Testarea non-treponemică constă în testul VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) și RPR (rapid plasma regain).

TABEL 32–2 Tratamentul afecțiunilor cronice în timpul sarcinii

Afecțiune cronică	Tratament	Observații
Rinită alergică	Corticosteroizi intranazali Cromolin (cromoglicat) intranazal Antihistaminice de generația întâi (clorfeniramină, difenhidramină, hidroxizină)	Budesonida și beclometazona sunt corticosteroizii intranazali cei mai studiați Antihistaminicele de generația a doua nu par să crească riscul fetal, dar sunt mai puțin studiate decât reprezentanții generației întâi Utilizarea unui dilatator nazal extern, de oximetazolină administrată topic pe termen scurt sau de CSI este de preferat în comparație cu decongestionantele orale
Astm		Budesonida este CSI preferat, dar oricare poate fi utilizat Alternativele sunt: cromolin (eficacitate mai redusă), antagoniști ai receptorilor pentru leucotriene (experiență redusă în sarcină) și teofilina (toxicitate potențială crescută) Corticosteroizii sistemici sunt recomandați pentru obținerea controlului în cazul pacientelor cu formele cele mai severe de boală
Treapta 1 (intermitent)	BADSA (salbutamol [albuterol])	
Treapta 2 și peste (persistent)	BADSA (salbutamol [albuterol]) CSI corespunzător treptei de tratament BADLA	
Epilepsie	Probabil cele mai sigure AE • Carbamazepină • Lamotrigină • Levetiracetam • Fenitoină Risc mai redus decât AVP • Gabapentină • Oxcarbazepină • Zonisamidă Risc semnificativ mai mare decât alte AE • Fenobarbital • Topiramat • AVP	Politerapia prezintă un risc mai mare de malformații majore decât monoterapia Ratele malformațiilor majore pentru AE considerate a fi probabil cele mai sigure, sunt concentrate în jurul a 2%–5% Fenitoina, lamotrigina și carbamazepina pot cauza despicături palatine Fenobarbitalul este asociat cu malformații cardiace Riscul pentru majoritatea malformațiilor asociate AE este dependent de doză Dovezile care apar sugerează că riscul de malformații structurale în cazul levetiracetamului este redus

(*continuare*)

TABEL 32–2 Tratamentul afecțiunilor cronice în timpul sarcinii (*continuare*)

Afecțiune cronică	Tratament	Observații
Infecție cu HIV	Tratament curent cu TARV: Regimul de tratament curent se continuă dacă încărcătura virală este suprimată Femei naive la TARV, fără dovezi privind rezistența: • doi agenți INRT (pilonul terapiei-backbone) ***PLUS*** • IP boostat cu ritonavir ***SAU*** • INNRT ***SAU*** • Inhibitor de integrază	La femeile care utilizează în mod curent TARV, trebuie evaluată rezistența la terapia antiretrovirală pentru a ghida tratamentul Dacă efavirenz este o parte a TARV curente, se continuă utilizarea agentului deoarece DTN apar de obicei în săptămâna 5–6 și sarcina deseori nu este depistată în acea perioadă La femeile naive la TARV, orice regim care conține efavirenz ar trebui inițiat după primele 8 săptămâni de sarcină
Hipertensiune, cronică	Tratament inițial: Labetalol Nifedipină Metildopa	IECA, BRA, inhibitorii reninei, antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu sunt recomandați Atenolol a fost asociat cu retard al creșterii fetale Teoretic, diureticele tiazidice reduc creșterea volumului plasmatic din timpul sarcinii, dar sunt considerați agenți de linia a doua
Afecțiuni tiroidiene	Hipotiroidism Levotiroxină Hipertiroidism • PTU • Tiamazol (methimazole)	În cazul hipotiroidismului, se dorește atingerea unui nivel al TSH de 0,1–2,5, 0,2–3 și 0,3–3 miliunități internaționale/l (mUI/l) în primul, al doilea și respectiv, al treilea trimestru Se utilizează PTU în primul trimestru, după care se continuă cu tiamazol (methimazole) în al doilea și al treilea trimestru pentru a contracara riscul de hepatotoxicitate asociat PTU și embriopatia indusă de tiamazol (methimazole)

(IECA, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; AE, antiepileptice; BRA, blocanți ai receptorilor angiotensinei; TARV, terapie antiretrovirală; CSI, corticosteroid inhalator; BADLA, β_2-agonist cu durată lungă de acțiune; INNRT, inhibitor non-nucleozidic de revers transcriptază; INRT, inhibitor nucleozidic de revers transcriptază; DTN, defecte de tub neural; IP, inhibitor de protează; PTU, propiltiouracil; BADSA, β2-agonist cu durată scurtă de acțiune; TSH, hormon de stimulare tiroidiană [*thyroid stimulating hormone*]; AVP, acid valproic)

[a]Lista nu este exhaustivă.

sigură. **Cromolinul** (cromoglicatul), **antagoniștii receptorilor pentru leucotriene** și **teofilina** sunt considerați alternative de tratament, dar nu reprezintă opțiunea preferată. Corticosteroizii sistemici sunt recomandați pentru pacientele care prezintă forma cea mai severă de boală.

- Medicația de primă linie pentru tratamentul rinitei alergice în timpul sarcinii include **corticosteroizii** intranazali, **cromolin (cromoglicat) intranazal** și antihistaminice de generația întâi (de ex., **clorfeniramină, difenhidramină** și **hidroxizină**). **Corticosteroizii intranazali** reprezintă cel mai eficient tratament și au un risc scăzut de efecte adverse sistemice. Cei mai utilizați au fost **beclometazona** și **budesonida**. **Loratadina** și **cetirizina** nu par să crească riscul fetal, dar nu au fost studiate extensiv.
- Utilizarea unui dilatator nazal extern, de **oximetazolină** administrată topic pe termen scurt sau de corticosteroizi inhalatori poate fi preferată față de administrarea decongestionantelor orale, în special în prima parte a sarcinii.

DIABET ZAHARAT

- Controlul glicemic poate să sufere fluctuații semnificative în timpul sarcinii, fiind necesare ajustări frecvente. Automonitorizarea glicemiei este recomandată înainte și după mese și, câteodată, între 2 și 4 dimineața. Pacientele cu diabet zaharat de tip 1 pot continua administrarea de insulină umană. Dovezile sprijină utilizarea insulinei detemir ca analogul de insulină cu durată lungă de acțiune de primă linie. Glibenclamida (*glyburide*) și metformina sunt considerate medicamente de primă linie în DZG, astfel că pot fi considerate potențiale alternative de tratament pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în timpul sarcinii.

EPILEPSIE

- Probabilitatea de apariție a malformațiilor majore este de două până la de trei ori mai mare la copii născuți din mame tratate cu AE decât la cei născuți din mame care nu folosesc AE, dar riscurile pentru făt din cauza epilepsiei netratate sunt considerate a fi mai mari decât cele asociate cu administrarea de AE.
- Malformațiile majore asociate terapiei cu acid valproic sunt dependente de doză, iar incidența variază între 6% și 9%. Oricând este posibil, se evită **acidul valproic** în timpul sarcinii pentru a minimiza riscul de apariție a defectelor de tub neural, a despicăturilor faciale și cel de teratogenitate cognitivă. **Fenobarbitalul** ar trebui evitat de asemenea. Dacă oricare dintre cei doi agenți este folosit în sarcină, trebuie administrată cea mai mică doză eficientă.
- Terapia medicamentoasă ar trebui optimizată înainte de concepție și, atunci când este posibil, se recomandă utilizarea monoterapiei cu AE.
- Dacă se plănuiește întreruperea tratamentului, aceasta trebuie finalizată în totalitate înainte de concepție.
- Toate femeile care folosesc AE trebuie să utilizeze acid folic, între 4 și 5 mg pe zi, cu începere înainte de sarcină și continuând cel puțin pe parcursul primului trimestru, de preferat fiind pe tot parcursul sarcinii.

INFECȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (*HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS* – HIV)

- La femeile recent diagnosticate cu HIV sau cele care nu au primit anterior terapie antiretrovirală (TARV), aceasta ar trebui inițiată de îndată ce sarcina este confirmată, deoarece riscul de trasmitere perinatală este mai mic în caz de suprimare virală timpurie. TARV este selectată din opțiunile recomandate femeilor neînsărcinate (luând în considerare profilul teratogen al fiecărui medicament). Femeile care urmează deja TARV trebuie să continue regimul inițiat cu condiția atestării faptului că supresia virală este sub nivelul de detecție.
- Pentru femeile naive la TARV, se utilizează un regim cu o combinație de trei medicamente. Ghidurile clinice disponibile la https://aidsinfo.nih.gov sunt cele mai recente.
- Femeile însărcinate, cu niveluri ale ARN HIV mai mari de 1 000 copii/ml (1000×10^3/l) și care se apropie de naștere ar trebui supuse unei operații de cezariană la 38 de săptămâni de sarcină pentru a reduce riscul de transmitere perinatală. Cezariana nu este recomandată dacă nivelurile ARN HIV sunt la nivelul menționat anterior sau mai mici. Dacă încărcătura virală maternă este mai mare decât nivelul prezentat sau este necunoscută, se inițiază terapia cu zidovudină iv. cu o doză de încărcare administrată pe parcursul unei ore (2 mg/kg), urmată de o perfuzie continuă (1 mg/kg/h) timp de 2 ore (cezariană) sau până la nașterea pe cale vaginală. Femeile cu

o încărcătură virală egală sau mai mică de 1 000 copii/ml (1000 × 10^3/l) aproape de momentul nașterii nu necesită zidovudină iv., dar ar trebui să continue TARV.

HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

- Hipertensiunea care apare înainte de săptămâna 20 de sarcină, utilizarea medicației antihipertensive înainte de sarcină sau persistența hipertensiunii mai mult de 12 săptămâni post-partum, definesc hipertensiunea cronică în sarcină. Este clasificată ca ușoară/non-severă (tensiune arterială sistolică [TAS] de 140–159 mmHg sau tensiune arterială diastolică [TAD] de 90–109 mmHg) sau severă (TAS egală sau mai mare de 160 mmHg, sau TAD egală sau mai mare de 110 mmHg). HTA cronică poate cauza complicații materne, retard al creșterii intrauterine și poate duce la spitalizare.
- Tratamentul HTA non-severă reduce riscul de HTA severă cu 50%, dar nu influențează semnificativ consecințele asupra fătului. Potrivit ACOG, terapia medicamentoasă este recomandată pentru femeile însărcinate cu HTA cronică persistentă care prezintă o tensiune arterială mai mare sau egală cu 160/105 mmHg. Atunci când este folosită medicația antihipertensivă, se recomandă menținerea TAS între 120 și 160 mmHg și a TAD între 80 și 105 mmHg. Dacă nu există dovezi ale afectării organelor țintă și TAS este mai mică de 160 mmHg, iar TAD este sub 105 mmHg, nu se recomandă utilizarea terapiei farmacologice.
- HTA severă în sarcină necesită tratament, iar scăderea TA ar trebui realizată pe parcursul unor ore pentru a preveni compromiterea fluxului sanguin uteroplacentar. Agenții recomandați sunt **labetalol** parenteral și **hidralazină**, dar hidralazina este asociată cu mai multe efecte adverse materne și fetale. **Nifedipina** administrată oral poate fi, de asemenea, utilizată. Dovezi limitate susțin utilizarea de **sulfat de magneziu**, cu excepția situației în care este folosit în același timp pentru preeclampsie. Utilizarea de **nitroprusiat**, **diazoxid** și **nitroglicerină** ar trebui rezervată pentru tratamentul HTA refractare într-un mediu care asigură asistență medicală corespunzătoare.

DEPRESIE

- În general, monoterapia este preferată față de politerapie chiar dacă sunt necesare doze mai mari. Dacă sunt utilizate antidepresive, ar trebui folosită cea mai mică doză posibilă pentru cea mai scurtă perioadă de timp posibilă pentru a minimiza consecințele nedorite de la nivel fetal și matern.
- Femeile însărcinate care au întrerupt administrarea de antidepresive prezintă un risc mai mare de recidivă decât cele care au finalizat tratamentul.
- **Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)** nu sunt considerați teratogeni majori, cu excepția paroxetinei. Inițierea terapiei cu paroxetină la femeile care doresc să rămână însărcinate sau la cele aflate în primul trimestru de sarcină ar trebui luată în considerare doar după evaluarea altor opțiuni de tratament, din cauza riscului de malformații cardiovasculare la făt. **Inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)** nu sunt la fel de bine caracterizați. Utilizarea ISRS și IRSN în ultima parte a sarcinii este asociată cu HTA pulmonară persistentă la nou-născut și sindromul expunerii prenatale la antidepresive (complicații cardiace, respiratorii, neurologice, gastrointestinale [GI] și metabolice, ca urmare a toxicității medicamentoase sau a sevrajului la medicamente). Antidepresivele triciclice nu sunt considerate medicamente cu potențial teratogen major, dar au fost asociate cu sindrom de sevraj neonatal la utilizare în ultima parte a sarcinii.

AFECȚIUNI TIROIDIENE

- În caz de hipotiroidism în timpul sarcinii se inițiază tratamentul cu levotiroxină 0,1 mg/zi. Femeile care urmau un tratament de substituție hormonală tiroidiană înainte de sarcină pot necesita o creștere a dozei în timpul sarcinii. Se monitorizează nivelurile hormonului de stimulare tiroidiană (*thyroid-stimulating hormone* – TSH) la fiecare 4 până la 6 săptămâni în timpul sarcinii pentru a facilita titrarea dozei în funcție de nivelul TSH.
- Terapia pentru hipertiroidism include utilizarea de tioamide (de ex., tiamazol [methimazole], propiltiouracil [PTU]). Obiectivul terapiei constă în atingerea unor concentrații de tiroxină liberă apropiate de limita superioară a intervalului normal.

TRAVALIU ȘI NAȘTERE

TRAVALIU PREMATUR

- Travaliul prematur este travaliul care apare între săptămânile 20 și 37 de sarcină, atunci când apar modificări în dilatația cervicală și/sau ștergerea colului împreună cu contracții uterine regulate sau când manifestările inițiale includ contracții regulate și o dilatație cervicală de cel puțin 2 cm.

Terapia tocolitică

- Obiectivele terapiei tocolitice sunt amânarea nașterii suficient de mult pentru a permite instalarea efectului maxim al corticosteroizilor administrați prenatal, pentru transportarea mamei într-o clinică echipată corespunzător pentru gestionarea nașterilor cu risc crescut și pentru prelungirea sarcinii atunci când există afecțiuni auto-limitante care pot induce travaliul. Tratamentul cu tocolitice poate fi inițiat atunci când există contracții uterine regulate însoțite de modificări de col. În general, nu sunt utilizate după săptămâna 34 de sarcină. Se evită utilizarea lor înainte de stabilirea viabilității fetale, în caz de moarte fetală intrauterină, anomalie fetală letală, infecție intrauterină, suferință fetală, preeclampsie severă, sângerare vaginală sau instabilitate hemodinamică maternă.
- Există patru clase de tocolitice în Statele Unite: **agoniști β_2-adrenergici**, **sulfat de magneziu**, **inhibitori de prostaglandine (de ex., AINS)** și **blocante ale canalelor de calciu**. Prelungirea sarcinii cu ajutorul tocoliticelor nu este asociată cu o reducere semnificativă a incidenței în ceea ce privește sindromul de detresă respiratorie, moartea neonatală sau nașterea înainte de săptămâna 37 de sarcină. Este de preferat utilizarea inhibitorilor de prostaglandine și a blocantelor canalelor de calciu deoarece întârzie travaliul și îmbunătățesc prognosticul (*outcome*) neonatal.
- Agoniștii β_2-adrenergici (**terbutalină** și **ritodrină** [nu este disponibilă în Statele Unite] prezintă un risc mai mare de efecte adverse materne. O doză uzuală de terbutalină înseamnă 250 µg, administrată subcutanat, care poate fi repetată după 15 până la 30 de minute în caz de răspuns inadecvat, doza maximă fiind de 500 µg în decursul a 4 ore. O atenționare specială (*black box*) emisă de FDA avertizează împotriva administrării orale sau parenterale prelungite (mai mult de 48–72 ore), din cauza riscului de cardiotoxicitate maternă și deces.
- O analiză Cochrane nu susține eficacitatea **sulfatului de magneziu** în tocoliză. Cu toate acestea, poate fi utilizat iv. în timpul travaliului prematur pentru a reduce apariția paraliziei cerebrale moderată până la severă.
- **Nifedipina** este asociată cu mai puține efecte adverse în comparație cu magneziul sau terapia cu agoniști β_2-adrenergici și, față de un β_2-agonist, scade riscul de naștere în decursul a 7 zile. Dozele de încărcare variază între 10 și 40 mg, cu administrări ulterioare de 10 până la 20 mg la fiecare 4 până la 6 ore, ajustările dozei fiind realizate pe baza frecvenței contracțiilor înainte de termen. Nifedipina 5 până la 10 mg, poate fi administrată sublingual la fiecare 15 până la 20 de minute, trei doze. Odată stabilizată, se pot administra oral 10 până la 20 mg la fiecare 4 până la 6 ore, pentru contracțiile înainte de termen. Poate să producă hipotensiune și alterarea fluxului sanguin uteroplacentar.
- **Indometacin**, 50 până la 100 mg oral sau rectal, urmat de 25 până la 50 mg oral la fiecare 6 ore timp de 48 ore a fost, de asemenea, utilizat. A fost raportată închiderea prematură a canalului arterial (*ductus arteriosus*).

Glucocorticoizi administrați prenatal

- O analiză Cochrane prezintă beneficiul **corticosteroizilor** administrați prenatal pentru maturarea pulmonară fetală, pentru a preveni sindromul de detresă respiratorie, hemoragia intraventriculară și moartea, la sugarii născuți prematur.
- Recomandările curente includ **betametazonă**, 12 mg im. la fiecare 24 de ore, 2 doze, sau **dexametazonă**, 6 mg im. la fiecare 12 ore, 4 doze, la femeile care prezintă între 24 și 34 de săptămâni de sarcină și cu risc de naștere prematură în următoarele 7 zile. Se consideră că beneficiile administrării de glucocorticoizi prenatal încep în decursul a 24 de ore.

INFECȚIE CU *STREPTOCOCCUS* DE GRUP B

- Un screening prenatal (culturi vaginale/rectale) pentru colonizarea cu *Streptococcus* de grup B se recomandă la toate femeile însărcinate aflate în săptămânile 35 până la 37 de sarcină. Dacă culturile sunt pozitive, dacă femeia a avut un copil cu boală invazivă produsă de infecția cu

Strococcus de grup B sau dacă mama a prezentat bacteriurie cu *Streptococcus* de grup B, se vor administra antibiotice.

- Regimul de tratament recomandat în prezent pentru infecția cu *Streptococcus* de grup B constă în **penicilină G**, 5 milioane unități iv., urmate de 2,5 milioane unități iv. la fiecare 4 ore până la naștere. Alternativele includ ampicilină 2 g iv., urmată de 1 g iv. la fiecare 4 ore; **cefazolină**, 2 g iv., apoi 1 g la fiecare 8 ore; **clidamicină,** 900 mg iv. la fiecare 8 ore sau **eritromicină,** 500 mg iv. la fiecare 6 ore. La femeile cu alergie la peniciline și în cazul cărora testele de sensibilitate antimicrobiană indică rezistență la clindamicină și eritromicină, se poate utiliza **vancomicină**, 1 g iv. la fiecare 12 ore până la naștere.

MATURAREA COLULUI ȘI INDUCEREA TRAVALIULUI

- Analogii prostaglandinelor E_2 (de ex., **dinoprostonă** [Prepidil Gel și Cervidil Vaginal Insert]) sunt utilizați de obicei pentru maturarea colului. Monitorizarea frecvenței cardiace fetale este necesară la utilizarea Cervidil Vaginil Insert și timp de 15 minute după îndepărtarea sa. **Misoprostol**, un analog al prostaglandinei E_1 este eficient și ieftin, dar a fost asociat cu ruptură uterină.
- **Oxitocina** este agentul cel mai frecvent utilizat pentru inducerea travaliului după maturarea colului.

ANALGEZIA ÎN TRAVALIU

- Administrarea iv. sau im. de narcotice este frecvent utilizată pentru durerea asociată travaliului. Comparativ cu analgezia epidurală, **opioidele** administrate parenteral sunt asociate cu rate mai mici de creștere a oxitocinei, stadii ale travaliului mai scurte și mai puține nașteri instrumentale.
- Analgezia epidurală implică administrarea unui opioid și/sau a unui anestezic (de ex., **fentanil** și/sau **bupivacaină**) prin intermediul unui cateter, în spațiul epidural, pentru asigurarea ameliorării durerii. Aceasta este asociată cu stadii mai lungi de travaliu, mai multe nașteri instrumentale și febră maternă, în comparație cu analgezia narcotică parenterală. Analgezia epidurală controlată de pacientă rezultă în utilizarea unei doze totale mai mici de anestezic local. Complicațiile analgeziei epidurale includ hipotensiune, prurit și retenție urinară.
- Alte opțiuni pentru analgezia din travaliu includ analgezia spinală, analgezia combinată spinală-epidurală și blocuri nervoase.

PROBLEME SPECIFICE ALĂPTĂRII

UTILIZAREA MEDICAMENTELOR ÎN TIMPUL ALĂPTĂRII

- Medicația pătrunde în laptele matern prin difuzia pasivă a substanțelor neionizate și nelegate de proteinele plasmatice. Pentru medicamentele cu greutate moleculară mare, liposolubilitate redusă și care se leagă în procent mare de proteinele plasmatice, este mai puțin probabil să treacă în laptele matern sau trec mai lent sau în cantități mai mici. Cu cât este mai mare concentrația serică maternă a medicamentului, cu atât va fi mai mare concentrația în laptele matern. Medicamentele cu timp de înjumătățire mai lung sunt mai predispuse în a menține niveluri crescute în laptele matern. Momentul și frecvența meselor și cantitatea de lapte ingerată de sugar sunt, de asemenea, importante.
- Strategiile pentru reducerea riscului pentru sugar ca urmare a medicamentelor transferate în laptele matern includ selectarea unor medicamente pentru mamă care sunt considerate sigure și pentru utilizarea la sugar și alegerea medicamentelor cu timp de înjumătățire mai scurt, puternic legate de proteinele plasmatice, cu biodisponibilitate și liposolubilitate reduse.

RELUAREA ALĂPTĂRII (PROCESUL DE RELACTARE)

- Pentru reluarea alăptării se utilizează **metoclopramid** 10 mg de trei ori pe zi, timp de 7 până la 14 zile, doar dacă terapia nefarmacologică este ineficientă.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 78, „Pregnancy and Lactation: Therapeutic Considerations", autor Kristina E. Ward, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey, Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

SECȚIUNEA 7
AFECȚIUNI HEMATOLOGICE

Cecily V. DiPiro

CAPITOLUL 33

Anemiile

- *Anemiile* reprezintă un grup de afecțiuni caracterizate printr-o scădere a hemoglobinei (Hb) sau a volumului eritrocitelor ce conduce la scăderea capacității sângelui de a transporta oxigen. Organizația Mondială a Sănătății definește anemia la o valoare a Hb sub 13 g/dl (<130 g/l; <8,07 mmol/l) la bărbați sau mai puțin de 12 g/dl (<120 g/l; <7,45 mmol/l) la femei.

FIZIOPATOLOGIE

- Clasificarea funcțională a anemiilor se regăsește în **Fig. 33–1**. În acest capitol sunt incluse cel mai des întâlnite forme de anemie.
- Clasificarea morfologică se bazează pe dimensiunile celulare. Macrocitele sunt celule mai mari decât cele normale și sunt asociate cu deficit de vitamina B_{12} sau de acid folic. Microcitele sunt celule mai mici decât cele normale și sunt asociate cu deficitul de fier, iar anemia normocitară poate fi asociată cu pierderi recente de sânge sau cu unele afecțiuni cronice.
- Anemia prin deficit de fier sau anemia feriprivă (AF) poate fi cauzată de un aport alimentar insuficient, absorbție gastrointestinală (GI) inadecvată, necesar crescut (de ex., în sarcină), pierderi de sânge și afecțiuni cronice.
- Anemiile prin deficit de vitamina B_{12} și de acid folic pot fi cauzate de aport alimentar insuficient, absorbție redusă și utilizare neadecvată. Lipsa factorului intrinsec cauzează scăderea absorbției vitaminei B_{12} (anemie pernicioasă). Anemia prin deficit de folat poate fi cauzată de hiperutilizare în sarcină, de anemie hemolitică, mielofibroză, afecțiuni maligne, afecțiuni inflamatorii cronice, dializă pe termen lung sau puseuri de creștere. O serie de medicamente pot conduce la anemie prin reducerea absorbției folatului (de ex., **fenitoină**) sau prin antagonism folic (de ex., **metotrexat**).
- Anemia din inflamație (AI) este un termen recent utilizat pentru a descrie atât anemia din afecțiunile cronice, cât și pe cea din afecțiunile grave. AI a fost asociată în mod tradițional cu procese inflamatorii sau infecțioase, afectări tisulare și alte afecțiuni corelate cu eliberarea citokinelor proinflamatorii. A se vedea **Tabelul 33–1** pentru afecțiunile asociate cu AI. Pentru informații suplimentare despre anemia din boala renală cronică, a se vedea Capitolul 74.
- Diminuarea rezervelor de la nivelul măduvei osoase determinate de înaintarea în vârstă îi predispune pe vârstnici la anemii cauzate de numeroase afecțiuni minore și, de regulă, nediagnosticate (de ex., carențe nutriționale), ce influențează în sens negativ eritropoieza.
- La copii, anemiile sunt, de obicei, rezultatul unei anomalii hematologice primare. Riscul de AF este mai mare în puseurile de creștere și în cazul unui aport alimentar insuficient.

TABLOU CLINIC

- Semnele și simptomele depind de stadiul bolii și de vârsta și statusul cardiovascular al pacientului. Anemia cu debut rapid se manifestă prin simptome cardio-respiratorii, precum: palpitații, angină, senzații de leșin (în ortostatism) și de sufocare. Anemia cronică se caracterizează prin stare de slăbiciune, oboseală, cefalee, ortopnee, dispnee la efort, vertij, lipotimie, sensibilitate la rece, paloare și scăderea tonusului pielii.
- AF este caracterizată prin glosită, limbă netedă, flux salivar scăzut, pica (ingurgitare compulsivă a unor produse necomestibile) și pagofagie (ingurgitare compulsivă de gheață).
- Manifestările neurologice (de ex., parestezii și ataxie) ale deficitului de vitamina B_{12} pot apărea chiar și în absența modificărilor hematologice. Manifestările psihiatrice precum iritabilitate,

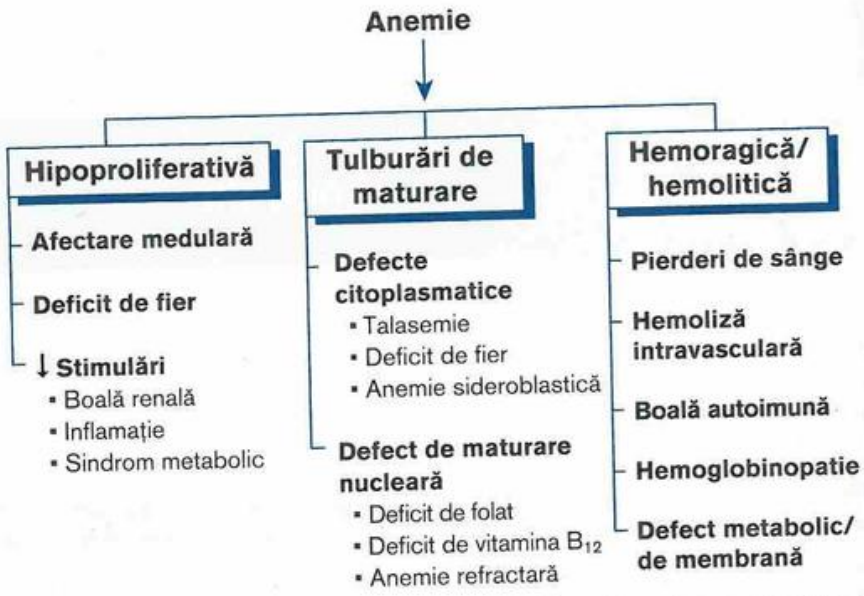


FIGURA 33–1. Clasificarea funcțională a anemiilor. Fiecare dintre clasele majore de anemie (hipoproliferativă, tulburări de maturare și hemoragică/hemolitică) poate fi subclasificată în funcție de etapa din eritropoieză care este afectată.

depresie și afectarea memoriei pot fi, de asemenea, corelate cu acest tip de deficiență. Anemia prin deficit de folat nu este însoțită de manifestări neurologice.

DIAGNOSTIC

- Diagnosticul precoce este esențial, deoarece anemia este, de regulă, un semn al unei patologii deja existente.
- Evaluarea inițială a anemiei necesită o hemoleucogramă completă, indice de producție reticulocitară și examinarea unei probe de scaun pentru depistarea posibilelor hemoragii oculte. **Figura 33–2** prezintă un algoritm general pentru diagnosticarea anemiei pe baza rezultatelor de laborator.
- Prima și cea mai sensibilă modificare în analizele de laborator în cazul AF o reprezintă scăderea feritinei serice (forma de stocare a fierului), care trebuie interpretată prin corelare cu scăderea saturației transferinei și cu creșterea capacității totale de legare a fierului (CTLF). Hb, hematocritul (Hct) și eritrocitele rămân, de obicei, în intervale normale până în stadiile ulterioare ale anemiei.
- În anemiile macrocitare, volumul eritrocitar mediu (VEM) este, de obicei, mai mare de 100 fL. Prin determinarea concentrațiilor de vitamina B_{12} și folat se poate face diferența între cele două tipuri de anemii. O valoare a vitaminei B_{12} mai mică de 200 pg/ml (<148 pmol/l), împreună cu rezultatul frotiului din sângele capilar și prezența simptomelor clinice specifice conduc la diagnosticul de anemie prin deficit de vitamina B_{12}. O scădere a concentrației folatului eritrocitar (<150 ng/ml [<340 nmol/l]) pare a fi un indicator mai bun pentru diagnosticarea anemiei prin deficit de folat decât scăderea concentrației serice a folatului (<3 ng/ml [<7 nmol/l]).
- Diagnosticul AI se face, de regulă, prin excludere, luând în considerare coexistența carențelor de fier și acid folic. Fierul seric este, de obicei, scăzut, dar, spre deosebire de AF, feritina serică este normală sau mărită, iar CTLF este scăzută. Măduva osoasă prezintă fier din abundență, iar frotiul din sângele capilar relevă anemie normocitară.
- În cazul pacienților vârstnici, cu simptome specifice anemiei, este necesar să se determine hemoleucograma completă, frotiul din sângele capilar, numărul reticulocitelor și alte analize complementare, pentru a determina etiologia anemiei.
- Pentru stabilirea diagnosticului de anemie în cazul populației pediatrice este necesară ajustarea valorilor de referință ale testelor de laborator în funcție de vârstă și sex.

TABEL 33–1 Afecțiuni care determină anemie de inflamație

Cauze obișnuite
- Infecții cronice
  - Tuberculoză
  - Alte infecții pulmonare cronice (de ex., abces pulmonar, bronșiectazii)
  - Virusul imunodeficienței umane
  - Endocardită bacteriană subacută
  - Osteomielită
  - Infecții cronice ale tractului urinar
- Inflamații cronice
  - Poliartrită reumatoidă
  - Lupus eritematos sistemic
  - Sindrom de colon iritabil
  - Osteoartrită inflamatorie
  - Gută
  - Alte colagenopatii vasculare
  - Hepatită cronică
- Afecțiuni maligne
  - Carcinoame
  - Limfoame
  - Leucemie
  - Mielom multiplu

Cauze mai puțin obișnuite
- Hepatită alcoolică
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Tromboflebită
- Bronhopneumopatie obstructivă cronică
- Boală coronariană ischemică

TRATAMENT

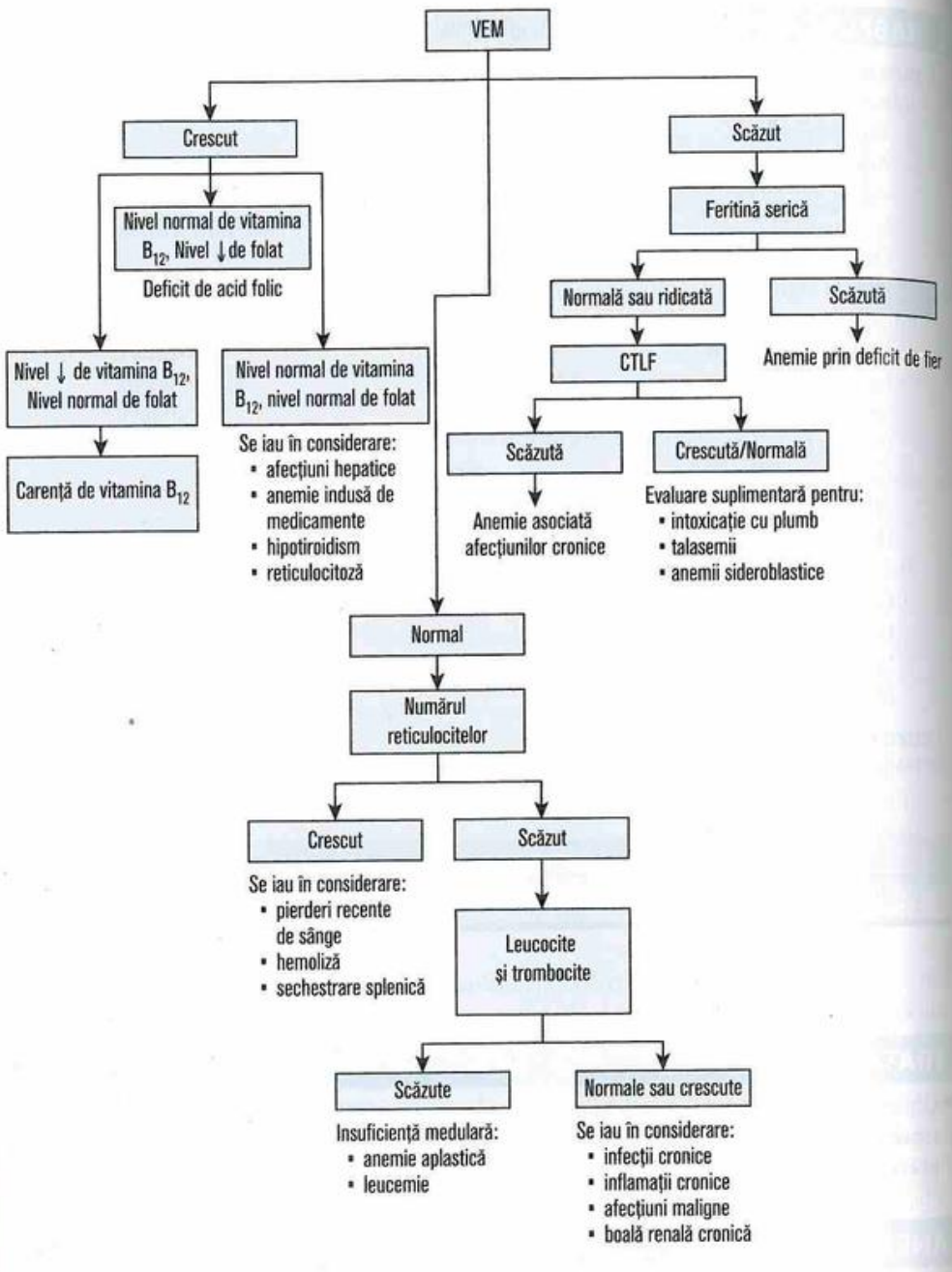
- Obiectivele tratamentului: ameliorarea semnelor și simptomelor, corectarea patologiei cauzatoare (de ex., refacerea substratului necesar producerii eritrocitelor), refacerea depozitelor și prevenirea complicațiilor pe termen lung.

ANEMIA PRIN DEFICIT DE FIER

- În **terapia orală** cu săruri feroase solubile, altele decât cele enterosolubile sau cu cedare lentă sau susținută, sunt recomandate doze zilnice de 150–200 mg de fier elemental, divizate în două sau trei prize (a se vedea **Tabelul 33–2**).
- Fierul se absoarbe cel mai bine din carne roșie, pește și carne de pasăre. Este recomandat ca fierul să se administreze cu cel puțin 1 oră înainte de masă deoarece alimentele interferează cu absorbția sa, dar asocierea cu alimente poate fi necesară pentru a fi mai bine tolerat.
- Administrarea **parenterală a fierului** este de luat în considerare în cazul pacienților care prezintă malabsorbție, intoleranță la terapia orală sau non-aderență. Pentru a estima doza totală de fier parenteral necesară la corectarea anemiei poate fi utilizată următoarea formulă:

  Doza de fier (mg) = deficitul total de hemoglobină (g/dl) × greutatea (lb) sau
  Doza de fier (mg) = deficitul total de hemoglobină (g/l) × greutatea (kg) × 0,22

- Trebuie adăugată o cantitate suplimentară de fier cu scopul refacerii depozitelor (aproximativ 600 mg la femei și 1 000 mg la bărbați).



(↓, scăzut; VEM, volum eritrocitar mediu; CTLF, capacitatea totală de legare a fierului)

FIGURA 33–2. Algoritm general de diagnostic al anemiilor

- **Fier dextran, complex gluconat feric de sodiu, fier zaharat, ferumoxitol** și **carboximaltoză ferică** sunt preparate disponibile pentru uz parenteral, cu eficacitate similară, dar cu diferențe privind dimensiunea moleculei, farmacocinetică, biodisponibilitate și reacții adverse (a se vedea **Tabelul 74–3**).

ANEMIA PRIN DEFICIT DE VITAMINA B_{12}

- Administrarea orală de vitamina B_{12} este la fel de eficientă ca și cea parenterală, chiar și în cazul pacienților cu anemie pernicioasă, deoarece calea alternativă de absorbție a vitaminei B_{12} este independentă de factorul intrinsec. Terapia orală cu cobalamină se inițiază cu doze zilnice de 1–2 mg timp de 1–2 săptămâni, urmate de o doză de întreținere de 1 mg pe zi.

TABEL 33–2 Produse cu fier cu administrare orală

Sarea de fier	Procent de fier elemental	Uzuale: formulări și doza de fier elemental furnizată
Sulfat feros	20	60–65 mg/324–325 mg cpr. 60 mg/5 ml sirop 44 mg/5 ml soluție buvabilă 15 mg/1 ml
Sulfat feros (desicat)	30	65 mg/200 mg cpr. 50 mg/160 mg cpr.
Gluconat feros	12	38 mg/325 mg cpr. 28–29 mg/240–246 mg cpr.
Fumarat feros	33	66 mg/200 mg cpr. 106 mg/324–325 mg cpr.

- Terapia parenterală are un efect mai rapid comparativ cu cea orală și este recomandată în cazul prezenței simptomelor neurologice. O schemă des utilizată este administrarea intramusculară de **ciancobalamină** în doză de 1 000 µg pe zi timp de o săptămână, apoi săptămânal timp de o lună, urmată de administrare lunară. După remiterea simptomelor se inițiază terapia orală cu cobalamină.

ANEMIA PRIN DEFICIT DE FOLAT

- O doză zilnică de 1 mg de **folat** în administrare orală, pentru o perioadă de 4 luni este, de regulă, suficientă pentru tratamentul anemiei prin deficit de acid folic, cu excepția situațiilor în care etiologia nu poate fi corectată. În cazul malabsorbției, este posibil să fie necesare doze zilnice de 1–5 mg.

ANEMIA DIN INFLAMAȚIE

- Tratamentul anemiei din inflamație (AI) este mai puțin specific decât al celorlalte tipuri de anemii și trebuie țintit spre corectarea cauzelor reversibile. Terapia cu fier se rezervă doar pentru situațiile în care a fost diagnosticată AF; fierul nu este eficient atunci când inflamația este prezentă. Transfuziile de sânge sunt eficiente, dar trebuie să fie limitate doar pentru episoadele de transport inadecvat al oxigenului și Hb între 7 și 8 g/dl (70–80 g/l; 4,34–4,97 mmol/l).
- **Agenții de stimulare a eritropoiezei (ASE)** pot fi luați în considerare, dar răspunsul poate fi redus la pacienții cu AI (utilizare *off-label*). Doza inițială de **epoetină alfa** este de 50–100 unități/kg de trei ori pe săptămână, iar pentru **darbepoetină alfa** este de 0,45 µg/kg o dată pe săptămână. Utilizarea ASE poate conduce la deficit de fier, motiv pentru care majoritatea medicilor recomandă, în mod obișnuit, și suplimentarea cu forme orale de fier.
- Administrarea ASE poate avea reacții adverse precum: creșterea tensiunii arteriale, greață, cefalee, febră, dureri osoase și oboseală. Este necesară monitorizarea Hb în timpul terapiei cu ASE. O creștere a Hb peste 12 g/dl (>120 g/l; >7,45 mmol/l) pe durata tratamentului sau o creștere mai mare de 1 g/dl (>10 g/l; >0,62 mmol/l) la fiecare 2 săptămâni a fost corelată cu creșterea mortalității și cu apariția evenimentelor cardiovasculare.
- În cazul pacienților cu anemie produsă de o afecțiune gravă, administrarea parenterală de fier este des utilizată, dar e asociată cu o creștere teoretică a riscului de infecții. Administrarea de rutină a ASE sau a transfuziilor de sânge nu este susținută de studii clinice.

ANEMIA LA POPULAȚIA PEDIATRICĂ

- La sugarii cu vârste între 9 și 12 luni se administrează sulfat de fier în doze de 3–6 mg/kg/zi (fier elemental) divizat în 1–2 prize, între mese, timp de 4 săptămâni. În cazul pacienților care răspund la tratament, se continuă încă 2 luni pentru refacerea depozitelor de fier. Doza și

modul de administrare al vitaminei B_{12} trebuie ajustate treptat în funcție de răspunsul clinic și de rezultatele de laborator. Doza zilnică de folat recomandată este de 1 mg.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- AF: răspunsul pozitiv la terapia orală cu fier este caracterizat de reticulocitoză modestă la câteva zile și o creștere a Hb la 2 săptămâni. Se reevaluează pacientul în cazul în care nu apare reticulocitoza. Hb ar trebui să revină la normal după 2 luni, apoi se continuă terapia până se refac depozitele de fier și feritina serică revine în intervalul normal (până la 12 luni).
- Anemie megaloblastică: de obicei, semnele și simptomele se ameliorează în decurs de câteva zile de la inițierea tratamentului cu vitamina B_{12} sau folat. Simptomele neurologice pot necesita o perioadă mai lungă pentru ameliorare sau pot fi chiar ireversibile, dar ar trebui să nu se agraveze pe parcursul terapiei. Reticulocitoza trebuie să apară în primele 3–5 zile. Hb începe să crească în prima săptămână după începerea terapiei cu vitamina B_{12} și se normalizează, de obicei, în 1–2 luni. Hct ar trebui să se mărească în primele 2 săptămâni după inițierea terapiei cu folat și să se normalizeze în interval de 2 luni.
- ASE: reticulocitoza ar trebui să apară în decurs de câteva zile. Se monitorizează fierul seric, CTLF, saturația transferinei și feritina, la început și apoi periodic, pe parcursul tratamentului. Nu au fost stabilite formularea și schema de administrare optime pentru terapia de suplimentare cu fier. Se întrerupe administrarea ASE dacă nu se obține un răspuns clinic după 8 săptămâni.
- La copii: se monitorizează Hb, Hct și numărul eritrocitelor la 4–8 săptămâni de la inițierea terapiei cu fier. La sugarii născuți prematur, Hb și Hct se monitorizează săptămânal.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 100, „Anemias", autor Kristen Cook, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 34

Siclemia

- *Sindroamele celulelor în formă de seceră*, siclemiile, care pot fi clasificate în forme heterozigote (*sickle cell trait* – SCT) și forme homozigote (*sickle cell disease* – SCD), sunt afecțiuni hematologice ereditare, caracterizate prin prezența hemoglobinei în formă de S (HbS) în hematii.
- SCT reprezintă moștenirea heterozigotă a unei gene β-globulinice normale care produce hemoglobină A (HbA) și a unei gene siclemice producătoare de HbS (HbAS). Indivizii cu SCT sunt asimptomatici.
- SCD poate fi moștenită pe cale homozigotă sau heterozigotă. HbS homozigotă (HbSS) a fost denumită în trecut anemie cu celule în seceră (*sickle cell anemia* – SCA).

FIZIOPATOLOGIE

- Manifestările clinice ale SCD sunt consecințele tulburărilor circulatorii, distrucției hematiilor și ale stazei fluxului sanguin cu răspuns inflamator continuu. Aceste modificări apar în urma perturbării polimerizării hematiilor și lezării membranei celulare. Pe lângă siclizare, alți factori care contribuie la manifestările clinice sunt: asplenia funcțională (cu creșterea riscului de infecție bacteriană), opsonizare deficitară și anomalii de coagulare.
- Polimerizarea permite ca hemoglobina deoxigenată să existe sub formă de gel semisolid, care pătrunde în membrana celulară, deformând hematiile în formă de seceră. Hematiile deformate determină creșterea vâscozității sângelui și ocluzia capilarelor și a vaselor mici, cauzând hipoxie tisulară locală, care accentuează procesul patologic.
- Cicluri repetate de siclizare, la deoxigenare, și desiclizare la oxigenare, afectează membrana hematiilor și determină siclizare ireversibilă. Hematiile siclizate, rigide, se blochează cu ușurință, ceea ce conduce la scurtarea ciclului de viață și hemoliză cronică.

TABLOU CLINIC

- SCD afectează mai multe sisteme de organe. Simptomele clinice depind de genotip (**Tabelul 34–1**).
- Caracteristicile principale ale SCD sunt anemia hemolitică și vaso-ocluzia. Simptomele apar cu întârziere, abia între 4 și 6 luni, atunci când HbS înlocuiește hemoglobina fetală (HbF). S-au constatat frecvent simptome, precum durere însoțită de febră, pneumonie, splenomegalie și, la sugari, durerea și umflarea mâinilor și a picioarelor (de ex., sindromul mână-picior sau dactilită).
- Semnele clinice obișnuite și simptomele SCD includ: anemie cronică, febră, paloare, artralgie, icter scleral, durere abdominală, slăbiciune, anorexie, oboseală, hepatomegalie, splenomegalie, cardiomegalie și hematurie.
- Complicațiile acute ale SCD sunt: febra și infecțiile (de ex., sepsis cauzat de patogeni încapsulați, precum *Streptococcus pneumoniae*), accident vascular cerebral, sindrom toracic acut și priapism. Sindromul toracic acut se caracterizează prin prezența infiltratului pulmonar, simptome respiratorii și răspuns incert la terapia cu antibiotice.
- Episoadele dureroase acute pot fi precipitate de infecții, deshidratare, stres și modificări bruște de temperatură. Cel mai frecvent tip este durerea vaso-ocluzivă, care se manifestă prin durere la nivelul zonelor implicate, fără modificarea Hb. Criza aplastică este caracterizată prin scăderea acută a Hb și reducerea numărului de reticulocite, aceasta din urmă manifestată prin oboseală, dispnee, paloare și tahicardie. Sechestrarea splenică acută reprezintă mărirea masivă și bruscă a splinei, ca urmare a sechestrării hematiilor siclizate. Reținerea hematiilor siclizate de către splină conduce la hipotensiune și șoc și poate provoca moarte subită la copiii mici. Infarctele repetate duc la auto-splenectomie; prin urmare, incidența scade odată cu apropierea de vârsta adolescenței.
- Complicațiile cronice afectează organe multiple și includ: hipertensiune pulmonară, distrucție osoasă și articulară, tulburări la nivelul ochilor, colelitiază, anomalii cardiovasculare,

TABEL 34-1 Caracteristici clinice ale formei heterozigote și ale formelor obișnuite de siclemie

Tipul	Caracteristici clinice
Siclemie – forma heterozigotă (SCT)	Rar, hematurie nedureroasă; Hb în limite normale; efortul intens în condiții extreme poate provoca hematurie vizibilă și complicații (Hb normală)
Siclemie – formă homozigotă (SCA-HbSS)	Episoade dureroase, afectarea organelor la nivel microvascular (splină, ficat, măduvă osoasă, rinichi, creier și plămâni), calculi biliari, priapism, ulcerații la nivelul picioarelor; anemie (Hb 6–9 g/dl [60–90 g/l; 3,72–5,59 mmol/l])
Hemoglobinopatie C (HbSC)	Hematurie nedureroasă și, rar, necroză osoasă aseptică; episoadele dureroase sunt mai puțin obișnuite și apar la vârste mai înaintate; alte complicații sunt afecțiunile oftalmice și cele asociate sarcinii; anemie ușoară (Hb 9–14 g/dl [90–140 g/l; 5,59–8,69 mmol/l])
β^+-talasemie (HbSβ^+-thal)	Rar, durere; severitate mai mică decât în cazul HbSS datorită producerii într-o oarecare măsură a HbA; Hb 9–12 g/dl (90–120 g/l; 5,59–7,45 mmol/l) cu microcitoză
β^0-talasemie (HbSβ^0-thal)	Nu se produce HbA; severitate similară cu SCA; Hb 7–9 g/dl (70–90 g/l; 4,34–5,59 mmol/l) cu microcitoză

(Hb, hemoglobină; HbA, hemoglobina A)

depresie, hematurie și alte complicații renale. Copiii manifestă întârzieri în creștere și în maturizarea sexuală.

- Pacienții cu SCT sunt, de obicei, asimptomatici, cu excepția unor episoade rare de hematurie nedureroasă.

DIAGNOSTIC

- SCD este identificată, de regulă, prin programe de screening neonatal de rutină, utilizând metode precum focalizare izoelectrică, cromatografie de lichide de înaltă performanță sau electroforeză.
- Rezultatele analizelor de laborator evidențiază modificări precum: hemoglobină scăzută, creșterea numărului de reticulocite, trombocite și a numărului de leucocite și hematii în formă de seceră pe frotiul periferic.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: reducerea spitalizărilor, a complicațiilor și a mortalității.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

- Pacienții cu SCD au nevoie de îngrijire pluridisciplinară pe toată durata vieții, care asociază îngrijire suportivă generală, terapie profilactică și terapie specifică modificatoare a bolii.
- Este recomandată imunizarea de rutină, precum și vaccinarea antigripală, antimeningococică și antipneumococică.
- Este recomandată administrarea în scop profilactic a **penicilinei**, cel puțin până la vârsta de 5 ani. O schemă de tratament eficientă presupune administrarea orală de penicilină V sare de potasiu, 125 mg de două ori pe zi până la vârsta de 3 ani și apoi, 250 mg de două ori pe zi, până la vârsta de 5 ani.

STIMULATORI AI HEMOGLOBINEI FETALE

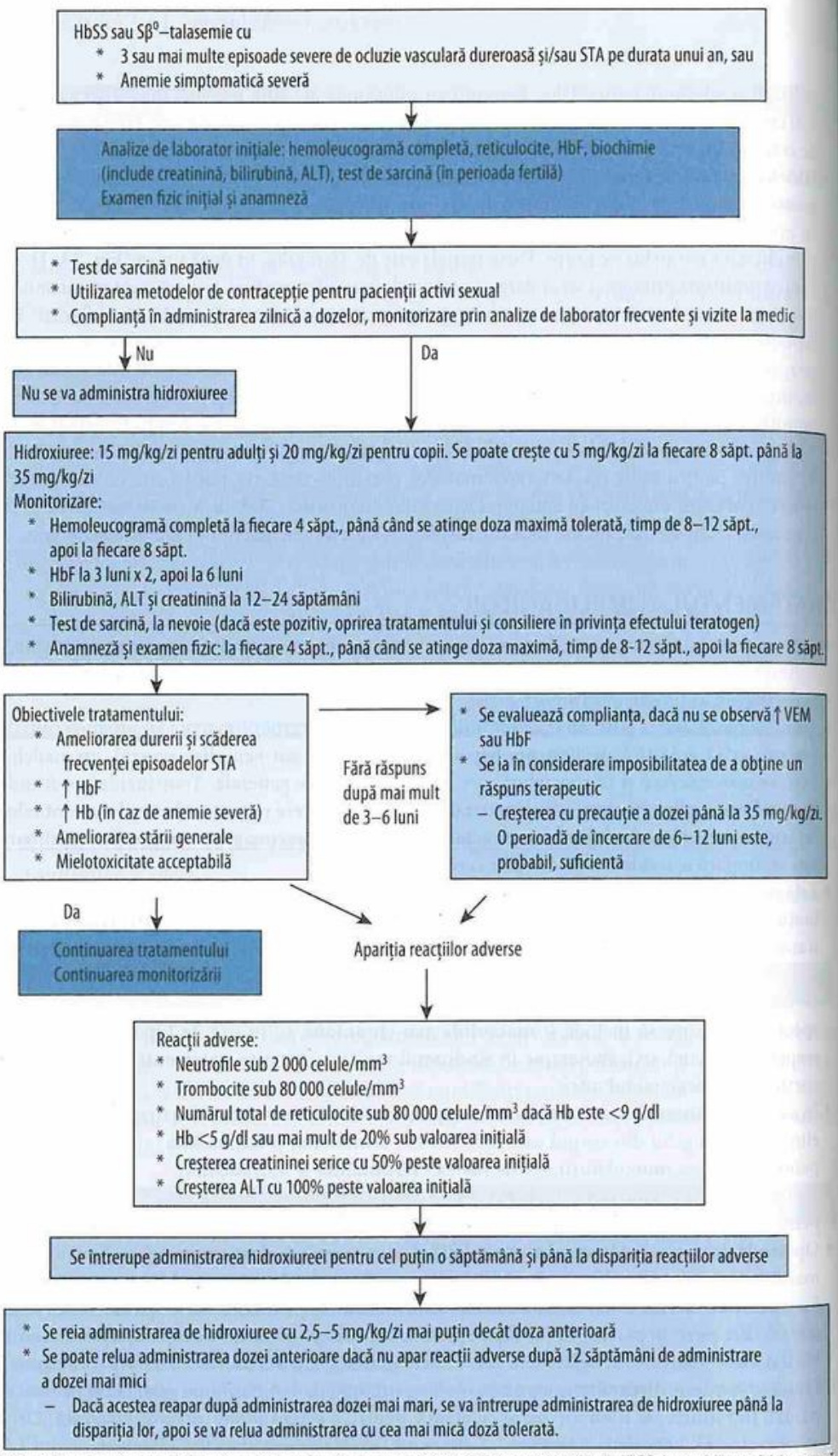
- HbF influențează în mod direct formarea de polimer. Creșterile HbF sunt corelate cu scăderea

siclizării și adeziunii eritrocitelor. Pacienții cu valori mici ale HbF prezintă durere cu frecvență mai crescută și au o rată mai crescută a mortalității. Valori de minimum 20% ale HbF reduc riscul de complicații acute cauzate de celulele în formă de seceră.

- **Hidroxiureea**, un agent chimioterapic, stimulează formarea HbF și crește numărul de reticulocite purtătoare de HbF, precum și HbF-ul intracelular. Este recomandată în cazul pacienților cu episoade dureroase frecvente, anemie simptomatică severă, sindrom toracic acut sau alte complicații vaso-ocluzive grave. Doza inițială este de 15 mg/kg, în doză unică (**Fig. 34–1**).
- Pentru profilaxia primară și secundară a accidentului vascular cerebral, la copii, sunt recomandate transfuzii periodice de masă eritrocitară. Acestea sunt administrate, de obicei, la fiecare 3-4 săptămâni, sau după cum este necesar, pentru a menține valorile HbS dorite. Durata optimă a terapiei transfuzionale profilactice primare, la copii, nu a fost determinată. Riscurile includ aloimunizarea, hipervâscozitatea, contaminarea virală (motiv pentru care este necesară vaccinarea împotriva hepatitei A și B), supraîncărcarea volemică, excesul de fier și reacții transfuzionale.
- Transplantul alogen de celule stem hematopoietice este singura terapie curativă pentru SCD. Se califică pentru acest tip de terapie mai ales pacienții cu vârstă sub 16 ani, cu complicații severe și ai căror donatori au antigenul leucocitar compatibil. Trebuie luate în considerare, cu precauție, riscurile care includ decesul, respingerea grefei sau afecțiuni maligne secundare.

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

- Este necesară educarea pacienților pentru a recunoaște aspectele care necesită o evaluare urgentă. Echilibrul hidric și o saturație a oxigenului de minimum 92% sunt importante pentru a evita exacerbările în timpul afecțiunilor acute.
- Transfuziile cu masă eritrocitară sunt indicate în cazul exacerbărilor acute ale anemiei inițiale (de ex., criză aplastică, sechestrare hepatică sau splenică sau hemoliză severă), episoadelor vaso-ocluzive severe și în proceduri care necesită anestezie generală. Transfuziile pot fi utile în cazul pacienților cu afecțiuni obstetricale complicate, ulcere refractare la nivelul membrelor inferioare sau episoade dureroase refractare și prelungite, precum și pentru profilaxia primară sau secundară a accidentului vascular cerebral.
- Este necesară evaluarea promptă a febrei de 38,5°C (101,3°F) sau mai mare. Tratamentul antibiotic empiric trebuie să acopere microorganismele încapsulate (de ex., **ceftriaxonă** pentru tratamentul în ambulatoriu și **cefotaximă** pentru pacienții internați, **clindamicină** pentru cei alergici la cefalosporine).
- Se inițiază spirometria de stimulare, terapia adecvată cu fluide, tratament cu antibiotice cu spectru larg, care să includă o **macrolidă** sau **chinolonă** și, în caz de hipoxie sau detresă respiratorie acută, oxigenoterapie în sindromul toracic acut. Alte tratamente posibile includ corticosteroizii și oxidul nitric.
- În cazul priapismului se administrează analgezice, anxiolitice, vasoconstrictoare pentru a forța eliminarea sângelui din corpul cavernos (de ex., **fenilefrină** și **adrenalină**) și vasodilatatoare pentru relaxarea musculaturii netede (de ex., **terbutalină** și **hidralazină**).
- Tratamentul crizei aplastice este, în principal, de susținere. Transfuzia de sânge poate fi indicată pentru anemia severă sau simptomatică.
- Opțiunile de tratament în cazul sechestrării splenice presupun doar supravegherea pacienților, mai ales dacă este vorba despre adulți (deoarece aceștia au, de obicei, episoade mai ușoare), transfuzii periodice la copiii mai mici de 2 ani (pentru amânarea splenectomiei) și splenectomie, după o criză care pune în pericol viața, după episoade repetitive sau în caz de hipersplenism cronic.
- Hidratarea și analgezicele reprezintă baza tratamentului pentru criza vaso-ocluzivă (dureroasă). Fluidele se administrează iv. sau pe cale orală în cantități de 1–1,5 ori mai mari decât necesarul pentru întreținere; se monitorizează cu atenție pentru a evita supraîncărcarea volemică. Dacă se suspectează o etiologie infecțioasă, se va iniția antibioterapie empirică, după caz.
- Tratamentul analgezic trebuie individualizat din cauza variabilității frecvenței și severității episoadelor dureroase. Se recomandă utilizarea scalelor de evaluare a durerii pentru a putea identifica severitatea acesteia.
- Se administrează **antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)** sau **paracetamol** în cazul durerilor ușoare până la moderate. Se poate lua în considerare asocierea unui opioid, dacă durerea ușoară până la moderată persistă (de ex., **codeină** sau **hidrocodonă**).



(STA, sindrom toracic acut; ALT, alanin-aminotransferază; Hb, hemoglobină; HbF, hemoglobină fetală; HbSS, hemoglobina celulelor seceră homozigote; HbSSβ⁰, celule seceră β⁰-talasemie; VEM, volum eritrocitar mediu)

FIGURA 34–1. Utilizarea hidroxiureei în siclemie. (Date din *McCavit TL. Sickle cell disease. Pediatr Rev 2012;33:195–204, quiz 5–6; Wong TE, Brandow AM, Lim W, Lottenberg R. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. Blood 2014;124:3850–3857; National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report. http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/sickle-cell-disease-guidelines/. Last accessed, October 15, 2015.*)

- Durerea severă necesită tratament agresiv cu opioide, cum ar fi **morfină**, **hidromorfonă**, **fentanil** sau **metadonă**. **Meperidina** trebuie evitată, deoarece acumularea metabolitului normeperidină poate cauza neurotoxicitate, în special în cazul pacienților cu funcție renală alterată.
- Durerea severă se tratează prin administrarea de opioid iv., cu creșterea treptată a dozei până la ameliorarea acesteia, urmată de administrare regulată, concomitent cu administrarea la nevoie, în puseuri. Analgezia controlată de pacient este folosită frecvent.
- Teama de a nu induce dependență determină, de obicei, un control suboptimal al durerii. Factorii care minimizează dependența includ controlul agresiv al durerii, monitorizarea frecventă și reducerea medicației în funcție de răspunsul obținut.
- Tratamentul durerii cronice în SCD necesită o abordare multidisciplinară. Sunt disponibile ghiduri pentru gestionarea durerii cronice.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Pacienții trebuie evaluați în mod regulat pentru stabilirea simptomele inițiale, monitorizarea modificărilor și furnizarea educației terapeutice specifice vârstei.
- Se monitorizează hemoleucograma completă și numărul reticulocitelor la fiecare 3-6 luni, până la vârsta de 2 ani, apoi la fiecare 6-12 luni. Se monitorizează nivelul HbF, anual, până la 2 ani. Se evaluează anual funcțiile renală, hepatobiliară și pulmonară. Se monitorizează pacienții pentru retinopatie.
- Evaluarea eficacității hidroxiureei se efectuează prin monitorizarea numărului, severității și duratei episoadelor dureroase.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 102, „Sickle Cell Disease", autori C. Y. Jennifer Chan și Melissa Frei-Jones, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Joseph T. DiPiro

CAPITOLUL 35

Alegerea regimului antimicrobian

• În **Tabelul 35–1** este prezentată o abordare sistematică a alegerii și a evaluării regimului antimicrobian. Un regim antimicrobian „empiric" este instituit înainte ca organismul cauzator al infecției să fie identificat și, uneori, înaintea confirmării prezenței infecției. Un regim „documentat" este instituit atunci când organismul cauzator al infecției este cunoscut.

CONFIRMAREA PREZENȚEI INFECȚIEI

FEBRĂ

• *Febra* este definită ca o creștere controlată a temperaturii corporale peste cea așteptată de 37°C (98,6°F) (măsurată la nivel oral), fiind o manifestare și a altor stări de boală, pe lângă infecții.
• Numeroase medicamente pot cauza febră. Febra indusă de medicamente este definită ca o febră persistentă, în absența infecției sau a altor afecțiuni concomitente. Din punct de vedere cronologic, febra trebuie să coincidă cu administrarea medicamentului cauzator și să dispară rapid după întreruperea acestuia, moment după care, temperatura rămâne normală.

SEMNE ȘI SIMPTOME

• Majoritatea infecțiilor conduc la creșteri ale nivelului leucocitelor (leucocitoză), din cauza mobilizării granulocitelor și/sau limfocitelor, în scopul distrugerii agenților infecțioși. Valorile de referință pentru leucocite sunt între 4 000 și 10 000 de celule/mm^3.
• Infecțiile bacteriene se asociază cu creșteri ale numărului de granulocite (neutrofile și bazofile), frecvent cu o creștere a numărului formelor imature-nesegmentate (neutrofile bandă) identificate în frotiul de sânge periferic (devierea la stânga a formulei leucocitare). În timpul infecției, numărul leucocitelor crește, dar rareori este mai mare de 30 000 până la 40 000 celule/mm^3 (30×10^9–40×10^9/l). Un număr scăzut de neutrofile (neutropenie) după apariția infecției indică un răspuns anormal și este în general asociat cu un prognostic nefavorabil al infecției bacteriene.
• O limfocitoză relativă, chiar și în contextul unui nivel normal sau ușor crescut al leucocitelor, este în general asociată cu tuberculoză și cu infecții virale sau fungice. Totuși, multe tipuri de infecții pot fi însoțite de niveluri normale ale leucocitelor și ale formulei leucocitare.
• Durerea și inflamația pot însoți infecția, manifestându-se ca edem, eritem, sensibilitate la atingere și secreții purulente. Aceste semne sunt însă perceptibile doar dacă infecția este superficială sau dacă este localizată la nivel osos sau articular.
• Manifestările inflamației în cazul unor infecții localizate mai profund, precum meningita, pneumonia, endocardita și infecțiile de tract urinar, trebuie să fie evaluate prin examinarea organelor sau a unor probe biologice. De exemplu, prezența celulelor polimorfonucleare (neutrofilelor) în lichidul cefalorahidian, în secrețiile respiratorii (spută) și în urină sugerează, cu probabilitate ridicată, infecție bacteriană.

IDENTIFICAREA PATOGENULUI

• Înainte de instituirea terapiei antimicrobiene, dacă este posibil și practic realizabil, se recomandă recoltarea de probe patologice. Colorația Gram a probei poate confirma o infecție bacteriană, iar una cu reactivi acizi poate detecta micobacterii sau actinomicete. Obținerea de probe de țesuturi sau de lichide biologice după inițierea terapiei poate conduce la rezultate fals-negative sau la modificări ale compoziției chimice sau celulare ale acestora.
• În cazul pacienților critici, febrili trebuie realizate hemoculturi. În anumite situații, pentru a evalua semnele și simptomele înregistrate, sunt necesare probe biologice mai puțin accesibile

TABEL 35–1 Abordare sistematică în vederea alegerii terapiei antimicrobiene

Confirmarea prezenței infecției
Istoric amănunțit și examen fizic
Semne și simptome
Factori favorizanți
Identificarea patogenului (a se vedea Capitolul e104 în ediția a 10-a a *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*)
Recoltarea produsului patologic
Colorații Gram
Teste serologice
Cultură și testarea sensibilității
Alegerea terapiei prezumtive pentru fiecare focar infecțios, luând în considerare
Caracteristici ale pacientului
Caracteristici ale medicamentului
Monitorizarea răspunsului terapeutic
Evaluare clinică
Teste de laborator
Evaluarea eșecului terapiei

(de ex., lichid cefalorahidian în meningită și lichid sinovial în artrită). În cazul abceselor și al celulitei trebuie obținute aspirate celulare.

- Se impun precauții în evaluarea culturilor pozitive obținute din probe biologice în mod normal sterile (de ex., sânge, lichid cefalorahidian [LCR], lichid sinovial). Identificarea într-o astfel de probă, a unor bacterii abundente la nivelul pielii (stafilococi coagulazo-negativi și difteroizi) poate fi mai degrabă rezultatul contaminării probei decât o infecție reală.

ALEGEREA TERAPIEI PREZUMTIVE

- În scopul alegerii unei terapii antimicrobiene raționale, trebuie luați în considerare o serie de factori, incluzând severitatea și caracterul acut sau cronic al infecției, caracteristici ale pacientului, ale medicamentelor administrate, respectiv necesitatea utilizării politerapiei antimicrobiene.
- Medicamentele de primă alegere pentru terapia majorității infecțiilor sunt preluate din diverse surse și sunt prezentate sub forma unor recomandări generale și nu a unor reguli specifice de terapie antimicrobiană (a se vedea **Tabelul 35–2**).
- Sunt importante în alegerea terapiei antimicrobiene empirice: (1) cunoașterea privind colonizarea și infecțiile, (2) terapii antimicrobiene anterioare, (3) localizarea infecției și cei mai probabili patogeni și (4) informații locale privind sensibilitatea la antibiotice și rezistența patogenilor importanți.

CARACTERISTICI ALE PACIENTULUI

- În evaluarea pacientului pentru alegerea terapiei inițiale sau empirice, ar trebui să se țină cont de următorii factori:
  - ✓ Alergii sau istoricul reacțiilor adverse induse de medicamente.
  - ✓ Vârsta pacientului.
  - ✓ Sarcină.
  - ✓ Particularități metabolice sau genetice.
  - ✓ *Funcție renală sau hepatică:* Pacienții cu funcție renală și/sau hepatică alterată pot prezenta acumulări ale unor medicamente în situația în care doza nu este ajustată.
  - ✓ *Terapie medicamentoasă concomitentă*: Orice terapie administrată concomitent poate să influențeze alegerea medicamentului antimicrobian, doza și monitorizarea acestuia. O listă cu interacțiuni medicamentoase selectate, în care sunt implicate antimicrobienele, este prezentată în **Tabelul 35–3**.
  - ✓ Boli concomitente.

TABEL 35-2 Regimuri antimicrobiene de ales, de primă alegere, alternativă(e)

COCI GRAM-POZITIVI

Enterococcus faecalis (în general, nu este la fel de rezistent la antibiotice ca *Enterococcus faecium*)
- Infecții severe (endocardită, meningită, pielonefrită cu bacteriemie)
  - Ampicilină (sau penicilină G) + (gentamicină sau streptomicină)
  - Vancomicină + (gentamicină sau streptomicină), daptomicină, linezolid, tedizolid, telavancin, tigeciclină[a]
- Infecție de tract urinar
  - Ampicilină, amoxicilină
  - Fosfomicină sau nitrofurantoină

E. faecium (în general, mai rezistent la antibiotice decât *E. faecalis*)
- Este recomandată consultarea unui infecționist
  - Linezolid, quinupristin/dalfopristin, daptomicină, tigeciclină[a]

Staphylococcus aureus/Staphylococcus epidermidis
- Meticilino (oxacilină)-sensibil
  - Nafcilină sau oxacilină
  - CGI[b,c], trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicină, BL/IBL[d]
- Meticilino (oxacilină)-rezistent dobândit în spital
  - Vancomicină ± (gentamicină sau rifampicină)
  - Ceftarolină, daptomicină, linezolid, telavancin, tigeciclină[a], trimetoprim-sulfametoxazol, quinupristin–dalfopristin
- Meticilino (oxacilină)-rezistent dobândit în comunitate
  - Clindamicină, trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclină[a]
  - Ceftarolină, dalbavancină, daptomicină, linezolid, oritavancină, tedizolid, telavancin, tigeciclină[a] sau vancomicină

Streptococcus (grupurile A, B, C, G și *Streptococcus bovis*)
- Penicilină G sau V sau ampicilină
- CGI[b,c], eritromicină, azitromicină, claritromicină

Streptococcus pneumoniae
- Penicilino-sensibil (concentrație minimă inhibitorie [CMI] <0,1 µg/ml [mg/l])
  - Penicilină G sau V sau ampicilină
  - CGI[b,c], doxiciclină[a], azitromicină, claritromicină, eritromicină
- Penicilino-intermediar (CMI 0,1–1 µg/ml [mg/l])
  - Penicilină în doză mare (12 milioane unități/zi pentru adulți) sau ceftriaxonă[c] sau cefotaximă[c]
  - Levofloxacină[a], moxifloxacină[a], gemifloxacină[a] sau vancomicină
- Penicilino-rezistent (CMI ≥1,0 µg/ml [mg/l])
  - Este recomandată consultarea unui infecționist
    - Vancomicină ± rifampicină
    - În funcție de sensibilitate: ceftarolină, cefotaximă, ceftriaxonă[c], levofloxacină[a], moxifloxacină[a] sau gemifloxacină[a]

Streptococcus, grupul viridans
- Penicilină G ± gentamicină[e]
- Cefotaximă[c], ceftriaxonă[c], eritromicină, azitromicină, claritromicină sau vancomicină ± gentamicină

COCI GRAM-NEGATIVI

Moraxella (Branhamella) catarrhalis
- Amoxicilină-clavulanat, ampicilină-sulbactam
- Trimetoprim-sulfametoxazol, eritromicină, azitromicină, claritromicină, doxiciclină[a], CGD[c,f], cefotaximă[c], ceftriaxonă[c] sau CGT-oral[c,g]

Neisseria gonorrhoeae (a se administra concomitent tratament și pentru *Chlamydia trachomatis*)
- Infecție gonococică diseminată
  - Ceftriaxonă[c] sau cefotaximă[c]
  - Continuare cu terapie orală: cefpodoximă[c], ciprofloxacină[a] sau levofloxacină[a]

(*continuare*)

TABEL 35-2 **Regimuri antimicrobiene de ales, de primă alegere, alternativă(e) (*continuare*)**

- Infecție necomplicată
  - Ceftriaxonă[c], cefotaximă[c] sau cefpodoximă[c]
  - Ciprofloxacină[a] sau levofloxacină[a]

Neisseria meningitides
- Penicilină G
- Cefotaximă[c] sau ceftriaxonă[c]

BACILI GRAM-POZITIVI

Clostridium perfringens
- Penicilină G ± clindamicină
- Metronidazol[a], clindamicină, doxiciclină[a], cefazolină[c], carbapenemă[h,j]

Clostridium difficile
- Metronidazol oral[a]
- Vancomicină sau fidaxomicină

BACILI GRAM-NEGATIVI

Acinetobacter spp.
- Doripenem, imipenem sau meropenem ± aminoglicozidă[j] (de obicei, amikacina cea mai eficace)
- Ampicilină–sulbactam, polimixine[l] sau tigeciclină[a]

Bacteroides fragilis (și altele)
- *Metronidazol*[a]
- BL/IBL[d], clindamicină, cefoxitină[c], cefotetan[c], ceftolozan-tazobactam, ceftazidimă-avibactam sau carbapenemă[h,j]

Enterobacter spp.
- Carbapenemă[h] sau cefepimă ± aminoglicozidă[j]
- Ceftolozan-tazobactam, ceftazidimă-avibactam, ciprofloxacină[a], levofloxacină[a], piperacilină–tazobactam, ticarcilină–clavulanat

Escherichia coli
- Meningită
  - Cefotaxim[c], ceftriaxonă[c], meropenem
- Infecție sistemică
  - Cefotaximă[c] sau ceftriaxonă[c]
  - BL/IBL[d], fluorochinolonă[a,k], carbapenemă[h,j]
- Infecție de tract urinar
  - Pentru majoritatea agenților orali: a se verifica sensibilitatea
  - Ampicilină, amoxicilină–clavulanat, doxiciclină[a] sau cefalexină[c]
  - Aminoglicozidă[j], CGI[b,c], nitrofurantoină, fluorochinolone[a,k]

Gardnerella vaginalis
- Metronidazol[a]
- Clindamicină

Haemophilus influenzae
- Meningită
  - Cefotaximă[c] sau ceftriaxonă[c]
  - Meropenem[l]
- Alte infecții
  - BL/IBL[d], sau dacă β-lactamază-negativ, ampicilină sau amoxicilină
  - Trimetoprim-sulfametoxazol, cefuroximă[c], azitromicină, claritromicină sau fluorochinolonă[a,k]

Klebsiella pneumoniae
- BL/IBL[d], cefotaximă[c], ceftriaxonă[c], cefepimă[c]
- Carbapenemă[h,j], ceftolozan-tazobactam, ceftazidimă-avibactam, fluorochinolonă[a,k]

(*continuare*)

TABEL 35-2 Regimuri antimicrobiene de ales, de primă alegere, alternativă(e) (*continuare*)

Legionella spp.
- Azitromicină, eritromicină ± rifampicină sau fluorochinolonă[a,k]
- Trimetoprim-sulfametoxazol, claritromicină sau doxiciclină[a]

Pasteurella multocida
- Penicilină G, ampicilină, amoxicilină
- Doxiciclină[a], BL/IBL[d], trimetoprim-sulfametoxazol sau ceftriaxonă[c]

Proteus mirabilis
- Ampicilină
- Trimetoprim-sulfametoxazol

Proteus (indol-pozitiv) (incluzând *Providencia rettgeri, Morganella morganii* şi *Proteus vulgaris*)
- Cefotaximă[c], ceftriaxonă[c] sau fluorochinolonă[a,k]
- BL/IBL[d], aztreonam[l], aminoglicozide[l], carbapenemă[h,j], ceftolozan-tazobactam, ceftazidimă-avibactam

Providencia stuartii
- Amikacină, cefotaximă[c], ceftriaxonă[c], fluorochinolonă[a,k]
- Trimetoprim-sulfametoxazol, aztreonam[l], carbapenemă[h,j]

Pseudomonas aeruginosa
- Exclusiv în infecţie de tract urinar
  - Aminoglicozidă[l]
  - Ciprofloxacină[a], levofloxacină[a]
- Infecţie sistemică
  - Cefepimă[c], ceftazidimă[c], doripenem[i], imipenem[i], meropenem[i], piperacilină–tazobactam sau ticarcilină–clavulanat + aminoglicozidă[l]
  - Aztreonam[l], ceftolozan-tazobactam, ceftazidimă-avibactam, ciprofloxacină[a], levofloxacină[a], polimixină[f]

Salmonella typhi
- Ciprofloxacină[a], levofloxacină[c], ceftriaxonă[c], cefotaximă[c]
- Trimetoprim-sulfametoxazol

Serratia marcescens
- Ceftriaxonă[c], cefotaximă[c], cefepimă[c], ciprofloxacină[a], levofloxacină[a]
- Aztreonam[l], carbapenemă[h,j], piperacilină–tazobactam, ticarcilină–clavulanat

Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia (în general foarte rezistentă la toate antimicrobienele)
- Trimetoprim-sulfametoxazol
- A se verifica sensibilitatea la ceftazidimă[c], doxiciclină[a], minociclină[a] şi ticarcilină–clavulanat

MICROORGANISME DIVERSE

Chlamydia pneumoniae
- Doxiciclină[a]
- Azitromicină, claritromicină, eritromicină sau fluorochinolonă[a,k]

C trachomatis
- Azitromicină sau doxiciclină[a]
- Levofloxacină[a], eritromicină

Mycoplasma pneumoniae
- Azitromicină, claritromicină, eritromicină, fluorochinolonă[a,k]
- Doxiciclină[a]

SPIROCHETE

Treponema pallidum
- Neurosifilis
  - Penicilină G
  - Ceftriaxonă[c]

(*continuare*)

TABEL 35-2 Regimuri antimicrobiene de ales, de primă alegere, alternativă(e) (*continuare*)

- *Primar sau secundar*
  - Benzatin penicilină G
  - Ceftriaxonă[c] sau doxiciclină[a]

Borrelia burgdorferi (alegerea depinde de stadiul bolii)
- Ceftriaxonă[c] sau cefuroximă axetil[c], doxiciclină[a], amoxicilină
- Penicilină în doză mare, cefotaximă[c]

[a]Nu se administrează pacientelor însărcinate sau copiilor.
[b]Cefalosporine de generația întâi – iv.: cefazolină; oral: cefalexină, cefradină sau cefadroxil.
[c]Unii pacienți alergici la penicilină pot avea reacții alergice la cefalosporine.
[d]Asociere de β-lactamină/inhibitor de β-lactamază – iv.: ampicilină–sulbactam, piperacilină–tazobactam și ticarcilină–clavulanat; oral: amoxicilină–clavulanat.
[e]Gentamicina ar trebui asociată în caz de toleranță sau organisme cu susceptibilitate moderată (CMI >0,1 μg/ml [mg/l]); streptomicina este utilizată, dar poate fi mai toxică.
[f]Cefalosporine de generația a doua – iv.: cefuroximă; oral: cefaclor, cefditoren, cefprozil, cefuroximă axetil și loracarbef.
[g]Cefalosporine de generația a treia – oral: cefdinir, cefiximă, cefetamet, cefpodoximă proxetil și ceftibuten.
[h]Carbapeneme: doripenem, ertapenem, imipenem/cilastatin și meropenem.
[i]De rezervă pentru infecții severe.
[j]Aminoglicozide: gentamicină, tobramicină și amikacină; utilizare în funcție de sensibilitate.
[k]Fluorochinolone iv./oral: ciprofloxacină, levofloxacină și moxifloxacină.
[l]În general, rezervat pentru pacienți cu reacții de hipersensibilitate la penicilină.

CARACTERISTICI ALE MEDICAMENTULUI

- În alegerea terapiei antimicrobiene, în scopul asigurării eficacității și al prevenirii rezistenței, este importantă cunoașterea proprietăților farmacocinetice și farmacodinamice ale medicamentului. Antibioticele pot demonstra efecte bactericide dependente de concentrație (aminoglicozide și fluorochinolone) sau dependente de timp (β-lactamine).
- Importanța difuziei tisulare variază cu localizarea infecției. Pentru sistemul nervos central (SNC), importanța difuziei tisulare a agentului antimicrobian este relativ bine descrisă și au fost stabilite corelații cu rezultatele clinice. Medicamentele care nu ating concentrații semnificative în LCR ar trebui fie evitate, fie administrate direct la acest nivel, în cazul tratării meningitei.
- Pe lângă circulația sanguină, alte lichide biologice pentru care concentrațiile medicamentului au relevanță clinică sunt urina, lichidul sinovial și lichidul peritoneal.
- Parametrii farmacocinetici, precum aria de sub curbă (ASC) și concentrația plasmatică maximă, pot fi corelați cu rezultatele terapiei, atunci când se obțin anumite raporturi între ASC, respectiv concentrația plasmatică maximă, și concentrația minimă inhibitorie (CMI). Pentru anumiți agenți, raportul ASC la CMI, raportul concentrație maximă la CMI sau intervalul de timp în care concentrația antimicrobianului este superioară CMI, se pot corela cu eficacitatea terapiei.
- Cea mai importantă relație farmacocinetică–farmacodinamie pentru antimicrobienele cu efecte bactericide dependente de timp (ca penicilinele și cefalosporinele) este durata în care concentrațiile medicamentului depășesc CMI.

ASOCIERI DE ANTIMICROBIENE

- Asocierile antimicrobienelor sunt, în general, utilizate pentru a crește spectrul acoperit prin terapia empirică, pentru a obține efecte sinergice față de organismele care au cauzat infecția și pentru a preveni apariția rezistenței.
- Creșterea spectrului terapiei antimicrobiene este, în general, necesară în infecții cu etiologie mixtă, în care este probabilă prezența mai multor organisme, ca de exemplu infecții intraabdominale și infecții pelvine la femei, în cazul cărora infecția poate fi produsă de bacterii aerobe și anaerobe multiple. Alt context clinic în care este necesară lărgirea spectrului de activitate este cel al infecțiilor nosocomiale.

TABEL 35–3 *Interacțiuni medicamentoase majore ale antimicrobienelor*

Antimicrobiene	Alt agent/Alți agenți	Mecanism de acțiune/efect	Management clinic
Aminoglicozide	Blocante neuromusculare	Efecte adverse aditive	Evitare
	Nefrotoxice (N) sau ototoxice (O) (de ex., amfotericină B [N], cisplatină [N/O], ciclosporină [N], furosemidă [O], AINS [N], substanțe de contrast [N], vancomicină [N])	Efecte adverse aditive	Monitorizarea CPM ale aminoglicozidelor și a funcției renale
Amfotericină B	Nefrotoxice (de ex., aminoglicozide, cidofovir, ciclosporină, foscarnet, pentamidină)	Efecte adverse aditive	Monitorizarea funcției renale
Azoli	A se vedea Capitolul 98 în ediția a 10-a a PAPA		
Cloramfenicol	Fenitoină, tolbutamid, alcool etilic	Reducerea metabolizării celorlalți agenți	Monitorizarea CPM pentru fenitoină, a glicemiei
Foscarnet	Pentamidină iv.	Risc crescut de nefrotoxicitate severă/ hipocalcemie	Monitorizarea funcției renale /a calcemiei
Izoniazidă	Carbamazepină, fenitoină	Reducerea metabolizării celorlalți agenți (greață, vărsături, nistagmus, ataxie)	Monitorizarea CPM
Macrolide/azalide	Digoxină	Reducerea metabolizării digoxinei și creșterea biodisponibilității	Monitorizarea CPM pentru digoxină; evitare, dacă este posibil
	Teofilină	Reducerea metabolizării teofilinei	Monitorizarea CPM pentru teofilină
Metronidazol	Alcool etilic (medicamente conținând alcool etilic)	Reacție de tip disulfiram	Evitare
Peniciline și cefalosporine	Probenecid, acid acetilsalicilic	Blocarea excreției β-lactamine	Administrare dacă sunt necesare concentrații crescute de β-lactamine
Ciprofloxacină/norfloxacină	Teofilină	Reducerea metabolizării teofilinei	Monitorizarea CPM pentru teofilină

(*continuare*)

TABEL 35-3 Interacțiuni medicamentoase majore ale antimicrobienelor (*continuare*)

Antimicrobiene	Alt agent/Alți agenți	Mecanism de acțiune/efect	Management clinic
Chinolone	Antiaritmice din clasele Ia și III	Prelungirea intervalului QT	Evitare
	Cationi multivalenți (antiacide, fier, sucralfat, zinc, vitamine, produse lactate, acid citric), didanozină	Reducerea absorbției chinolonei	Distanțare 2 ore
Rifampicină	Azoli, ciclosporină, metadonă, propranolol, IP, contraceptive orale, tacrolimus, warfarină	Accelerarea metabolismului celuilalt agent	Evitare, dacă este posibil
Sulfamide	Sulfonilureice, fenitoină, warfarină	Reducerea metabolizării celuilalt agent	Monitorizarea glicemiei, CPM, PT
Tetracicline	Antiacide, fier, calciu, sucralfat	Reducerea absorbției tetraciclinei	Distanțare 2 ore
	Digoxină	Reducerea biodisponibilității digoxinei	Monitorizarea CPM pentru digoxină; evitare, dacă este posibil

(CPM, concentrații plasmatice medicamentoase; IP, inhibitor de protează; PT, timpul de protrombină; iv., intravenos; AINS, antiinflamatoare nesteroidiene)
Azalide: azitromicină; azoli: fluconazol, itraconazol, ketoconazol și voriconazol; macrolide: eritromicină și claritromicină; inhibitori de protează: amprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir și saquinavir; chinolone: ciprofloxacină, gemifloxacină, levofloxacină și moxifloxacină.

Sinergism

- Obținerea unei activități antimicrobiene sinergice este avantajoasă pentru infecții cauzate de bacili Gram-negativi la pacienți imunodeprimați.
- Asocieri de aminoglicozide și de β-lactamine au fost frecvent folosite, pentru că acționează sinergic asupra unei game diverse de bacterii. Totuși, sunt puține informații care să susțină eficacitatea superioară a combinațiilor sinergice față de cea a celor non-sinergice.
- Asocierile sinergice ar putea conduce la rezultate superioare în cazul infecțiilor cauzate de *Pseudomonas aeruginosa*, precum și în cazul anumitor infecții determinate de *Enterococcus* spp.
- Administrarea de asocieri în scopul prevenirii apariției rezistenței ar avea o largă aplicabilitate, dar nu este frecvent folosită. Singurul context în care această practică s-a dovedit în mod clar eficace este tratamentul tuberculozei.

Dezavantajele asocierilor terapeutice

- În ciuda beneficiilor asocierilor terapeutice, există totuși și posibile dezavantaje, de exemplu un cost crescut, un risc mai mare de toxicitate medicamentoasă și suprainfecții cu bacterii și mai rezistente.
- Anumite asocieri de antimicrobiene pot fi antagoniste. De exemplu, agenții care induc producerea de β-lactamaze de către bacterii (de ex., cefoxitină), pot antagoniza efectele unor medicamente susceptibile la acțiunea enzimei, precum penicilinele sau imipenemul.

MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI TERAPEUTIC

- După instituirea terapiei antimicrobiene, pacientul trebuie să fie atent monitorizat pentru evaluarea răspunsului la terapie. Trebuie analizate cultura probelor biologice recoltate și sensibilitățile raportate.
- Se recomandă utilizarea agenților cu cel mai îngust spectru de activitate asupra patogenilor identificați.
- Monitorizarea pacienților ar trebui să includă diverși parametri, precum numărul de leucocite, temperatura, semnele și simptomele infecției, apetitul, investigații radiologice adecvate și determinarea concentrațiilor antimicrobienelor în probe biologice.
- Pe măsură ce starea pacientului se ameliorează, calea de administrare a antibioticului ar trebui reevaluată. Înlocuirea cu terapia orală este o practică acceptată pentru multe infecții. Criteriile care favorizează trecerea la terapia orală includ următoarele:

✓ Ameliorare clinică generală
✓ Absența febrei pentru 8 până la 24 de ore
✓ Reducerea numărului de leucocite
✓ Tract gastrointestinal (GI) funcțional

EȘECUL TERAPIEI ANTIMICROBIENE

- Diverși factori pot fi responsabili pentru aparenta lipsă de răspuns la terapie. Există posibilitatea ca boala să nu fie infecțioasă sau de cauză bacteriană, ori ca patogenul să nu fi fost identificat. Alți factori se referă la alegerea medicamentului, la caracteristicile pacientului sau ale patogenului. Eroarea laboratorului în identificarea și/sau testarea sensibilității se înregistrează rar.

Ineficacitate cauzată de alegerea medicamentului

- Factori direct referitori la alegerea medicamentului includ selecția inadecvată a antimicrobianului, doza sau calea de administrare. Malabsorbția medicamentului ca urmare a unei boli a GI (de ex., sindromul de intestin scurt) sau a unei interacțiuni medicamentoase (de ex., formarea de complecși ai fluorochinolonelor cu cationi multivalenți, cu reducerea absorbției) poate conduce la concentrații serice subterapeutice.
- Eliminarea accelerată a medicamentului este un alt motiv pentru eșecul terapiei și poate să apară la pacienții cu fibroză chistică sau în timpul sarcinii, când un clearance mai rapid sau volume mai mari de distribuție pot conduce la concentrații serice reduse, în special pentru aminoglicozide.
- O cauză frecventă pentru eșecul terapiei este difuzia redusă la locul infecției. Este o cauză reală în cazul organelor considerate privilegiate, precum SNC, ochiul și prostata.

Ineficacitate cauzată de caracteristicile pacientului

- Pacienții imunodeprimați (granulocitopenie cauzată de chimioterapie și sindromul imunodeficienței dobândite) pot avea un răspuns nesatisfăcător la terapie, pentru că mecanismele proprii de apărare sunt insuficiente pentru eradicarea infecției, în ciuda unor regimuri terapeutice aparent adecvate.
- Alți factori se referă la necesitatea drenajului chirurgical al abceselor sau a îndepărtării corpilor străini și/sau a țesutului necrozat. Dacă aceste situații nu sunt corectate, pot conduce la infecții persistente și, ocazional, la bacteriemie, în ciuda terapiei antimicrobiene.

Ineficacitate cauzată de caracteristici ale microorganismelor

- Factori legați de patogen includ apariția rezistenței în timpul terapiei. Rezistența primară se referă la rezistența intrinsecă a patogenilor care au produs infecția. Totuși, rezistența dobândită în cursul terapiei a devenit, de asemenea, o problemă majoră.
- Creșterea rezistenței în rândul patogenilor se crede a fi, în mare parte, din cauza utilizării excesive a antimicrobienelor în comunitate, ca de altfel și în spitale, și din cauza creșterii prevalenței pacienților imunodeprimați care primesc terapie antimicrobiană supresivă pe termen lung, pentru prevenirea infecțiilor.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 105, „Antimicrobial Regimen Selection", autori Grace C. Lee și David S. Burgess, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 36

Infecțiile sistemului nervos central

• Infecțiile sistemului nervos central (SNC) includ o varietate largă de boli și etiologii: meningită, meningoencefalită, encefalită, abcese la nivelul creierului și al meningelui, precum și infecții ale șuntului. În acest capitol este abordată meningita.

FIZIOPATOLOGIE

• Infecțiile sistemului nervos central sunt rezultatul diseminării pe cale hematogenă dintr-un situs primar al infecției, provenite dintr-un focar parameningeal, reactivate dintr-un situs latent, secundare unei traume sau unor defecte congenitale ale SNC.
• Expunerea pasivă și activă la fumul de țigară și prezența unui implant cohlear care include un portelectrod, ambele cresc riscul unei meningite bacteriene.
• Infecțiile SNC pot fi cauzate de o varietate de bacterii, fungi, virusuri și paraziți. Cei mai comuni agenți patogeni ai meningitei bacteriene sunt *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* de grup B, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* și *Listeria monocytogenes*.
• Prima etapă critică în dezvoltarea meningitei bacteriene acute este colonizarea nazofaringiană a gazdei de către patogenul bacterian. Mai întâi, bacteriile se atașează de celulele epiteliale nazofaringiene, iar apoi sunt fagocitate în circulația sanguină a gazdei.
• O însușire comună a majorității patogenilor bacterieni ai SNC (de ex., *H. influenzae*, *Escherichia coli* și *N. meningitides*) este prezența unei capsule polizaharidice extinse, care este rezistentă la fagocitoza neutrofilelor și la opsonizarea complementului.
• Sechelele neurologice ale meningitei apar din cauza activării mecanismelor inflamației ale gazdei. Moartea celulară bacteriană cauzează eliberarea componentelor peretelui celular, precum lipopolizaharide, lipid A (endotoxină), acid lipoteichoic, acid teichoic și peptidoglicani, în funcție de tipul patogenului, Gram-pozitiv sau Gram-negativ. Aceste componente ale peretelui celular determină celulele endoteliului capilar și macrofagele SNC să elibereze citokine (interleukina-1, factorul de necroză tumorală și alți mediatori ai inflamației). Produșii proteolitici și radicalii liberi ai oxigenului alterează bariera hemato-encefalică, în timp ce factorul de activare plachetară activează coagularea și metaboliții acidului arahidonic stimulează vasodilatația. Aceste evenimente conduc la edem cerebral, presiune intracraniană crescută, pleocitoza lichidului cefalorahidian (LCR), scăderea fluxului sanguin cerebral, ischemie cerebrală și moarte.

TABLOU CLINIC

• Meningita cauzează modificări ale LCR și aceste schimbări pot fi folosite ca markeri de diagnostic ai infecției (**Tabelul 36–1**).
• Tabloul clinic variază cu vârsta; în general, cu cât pacientul este mai tânăr, cu atât mai atipic și mai puțin pronunțat este tabloul clinic.
• Pacienții pot primi antibiotice înainte ca diagnosticul de meningită să fie pus, întârziind prezentarea la spital. Terapia antibiotică anterioară poate face ca rezultatul colorației Gram și cultura LCR să fie negative, dar terapia antibiotică influențează rar nivelul proteinelor și al glucozei din LCR.
• Semnele și simptomele clasice includ febră, redoarea cefei, status mental alterat, frisoane, vomă, fotofobie și cefalee severă. Semnele Kernig și Brudzinski pot fi prezente, dar sunt puțin sensibile și, în mod frecvent, sunt absente la copii.
• Semnele și simptomele clinice la copiii mici pot include bombarea fontanelei, episoade apneice, rash purpuric și convulsii, pe lângă cele menționate anterior.
• Leziunile cutanate de tipul purpurei și al peteșiilor indică, de obicei, implicarea meningococică, deși leziunile pot fi prezente și în meningita cauzată de *H. influenzae*. Rash-ul apare rar în meningita pneumococică.
• *Bacterial Meningitis Score este un instrument validat pentru luarea de decizii clinice, realizat pentru identificarea copiilor mai mari de 2 luni cu pleocitoză la nivelul LCR, care prezintă risc scăzut de meningită bacteriană acută. Acest instrument încorporează caracteristici clinice precum*

TABEL 36-1 Valori medii ale componentelor lichidului cefalorahidian normal și anormal

Tip	Normal	Bacterian	Viral	Fungic	Tuberculoză
Leucocite (celule/mm^3 sau 10^6/l)	<5 (<30 la nou- născuți)	1000–5000	5–500	100–400	25–500
Diferențial[a]	Monocite	Neutrofile	Limfocite	Limfocite	Variabil
Proteine (mg/dl)	<50 (<500 mg/l)	Crescut	Moderat crescut	Crescut	Crescut
Glucoză (mg/dl)	45–80 (2,5–4,4 mmol/l)	Redus	Normal	Redus	Redus
Raport glucoză LCR/sânge	50%–60%	Scăzut	Normal	Scăzut	Scăzut

[a]Inițial, în lichidul cefalorahidian (LCR), polimorfonuclearele neutrofile (PMN) predomină în formula leucocitară.

o colorație Gram-pozitivă a LCR, prezența convulsiilor, un număr absolut de neutrofile serice de 10 000 celule/mm^3 sau mai mare (≥10 × 10^9/l), proteine în LCR ≥80 mg/dl (≥800 mg/l) și un număr al neutrofilelor din LCR ≥1 000 celule/mm^3 (≥1 × 10^9/l). Tratamentul este recomandat când unul sau mai multe criterii sunt îndeplinite. O valoare crescută a proteinelor din LCR de 50 mg/dl sau mai mare și o concentrație a glucozei din LCR de mai puțin de 50% din valoarea periferică obținută simultan, sugerează meningită bacteriană (a se vedea **Tabelul 36-1**).

- Colorația Gram și cultura LCR sunt cele mai importante teste de laborator efectuate pentru meningita bacteriană. Când se realizează înainte ca terapia antibiotică să fie inițiată, colorația Gram reprezintă un test sensibil și rapid, care poate confirma diagnosticul de meningită bacteriană în 75% până la 90% dintre cazuri.
- Tehnicile de tipul reacției de polimerizare în lanț (*polymerase chain reaction* – PCR) pot fi folosite pentru a diagnostica meningita cauzată de *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* și *H. influenzae* tip b (Hib). Latex-aglutinarea, latex co-aglutinarea și imunotestarea enzimatică asigură identificarea rapidă a mai multor etiologii bacteriene ale meningitei, incluzând *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* și Hib. Testele antigenice rapide ar trebui folosite în situațiile în care colorația Gram este negativă.
- Punerea diagnosticului de meningită tuberculoasă utilizează colorația Ziehl-Neelsen, cultura și reacția de polimerizare în lanț a LCR.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: eradicarea infecției cu ameliorarea semnelor și a simptomelor, prevenind morbiditatea și mortalitatea, inițierea terapiei antimicrobiene adecvate, asigurarea terapiei de suport și prevenirea bolii prin inițierea în timp util a vaccinării și a chimioprofilaxiei.
- Administrarea de lichide, electroliți, antipiretice, analgezice și alte măsuri suportive sunt deosebit de importante pentru pacienții care se prezintă cu meningită bacteriană acută.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

- Terapia antimicrobiană empirică trebuie instituită cât mai rapid posibil pentru a eradica organismul cauzator (a se vedea **Tabelul 36-2**). Terapia antimicrobiană trebuie să dureze cel puțin 48 până la 72 de ore sau până când diagnosticul de meningită bacteriană poate fi exclus. Continuarea terapiei ar trebui să se bazeze pe evaluarea ameliorării clinice, a culturilor LCR și a rezultatelor testelor de sensibilitate. Odată ce agentul patogen a fost identificat, terapia antibiotică trebuie aleasă în funcție de patogenul specific. Prima doză de antibiotic nu trebuie amânată nici atunci când puncția lombară este întârziată sau când se realizează investigații neuroimagistice.
- Cu cât meningele este mai inflamat, cu atât distribuția antibioticului va fi mai bună (a se vedea **Tabelul 36-3**). Problemele distribuției în LCR au fost în mod tradițional depășite prin administrarea directă a antibioticelor intratecal, intracisternal sau intraventricular. Avantajele

TABEL 36–2 **Meningita bacteriană: etiologiile cele mai probabile și terapia empirică în funcție de vârstă**

Vârsta	Microorganismele cele mai probabile	Terapia empirică[a]
<1 lună	*S. agalactiae* Gram-negativ enteric[b] L. monocytogenes	Ampicilină+ cefotaximă sau ampicilină + aminoglicozide
1–23 luni	*S. pneumoniae* *N. meningitidis* *H. influenzae* *S. agalactiae*	Vancomicină[c] + cefalosporine de generația a treia (cefotaximă sau ceftriaxonă)
2–50 ani	*N. meningitidis* *S. pneumoniae*	Vancomicină[c] + cefalosporine de generația a treia (cefotaximă sau ceftriaxonă)
>50 ani	*S. pneumoniae* *N. meningitidis* Gram-negativ enteric[b] *L. monocytogenes*	Vancomicină[c] + ampicilină + cefalosporine de generația a treia (cefotaximă sau ceftriaxonă)

[a]Toate recomandările sunt A-III.
[b]*E. coli*, *Klebsiella* spp, Enterobacter spp sunt frecvente.
[c]Utilizarea vancomicinei trebuie să se bazeze pe incidența locală a *S. pneumoniae* penicilino-rezistent și se va face până când concentrațiile minime inhibitorii ale cefotaximei sau ceftriaxonei vor fi disponibile.

Puterea recomandării: (A) Un nivel bun al dovezilor clinice, care să susțină recomandarea utilizării; ar trebui întotdeauna oferit. (B) Un nivel moderat al dovezilor clinice, care să susțină recomandarea utilizării; ar trebui, în general, să fie oferit.

Calitatea dovezilor: (I) Dovezi din unul sau mai multe studii clinice controlate și randomizate în mod corespunzător. (II) Dovezi provenite din unul sau mai multe studii clinice bine concepute, fără randomizare; din studii analitice de cohortă sau de tip caz-martor (preferabil dintr-unul sau mai multe centre) sau din serii de cazuri. (III) Dovezi provenite din opiniile autorităților respectate, bazate pe experiența clinică, studii descriptive sau rapoarte ale comitetelor de experți.

administrării directe trebuie comparate cu riscurile procedurilor invazive la nivelul SNC. Administrarea intratecală a antibioticelor este puțin probabil să producă concentrații terapeutice în ventriculi, posibil ca urmare a fluxului unidirecțional al LCR.

- **Tabelul 36–4** cuprinde agenții antimicrobieni de elecție și alternativele pentru tratamentul meningitei cauzate de microorganisme Gram-pozitive și Gram-negative.

Dexametazona ca tratament adjuvant al meningitei

- Pe lângă antibiotice, **dexametazona** este frecvent folosită în tratamentul meningitei pediatrice.
- Recomandările actuale indică folosirea dexametazonei ca adjuvant la sugari și copii cu meningită provocată de *H. influenzae*. Doza iv. recomandată este de 0,15 mg/kg la fiecare 6 ore pentru 2–4 zile, inițiată cu 10–20 de minute înainte sau concomitent cu, dar nu după prima doză de antimicrobiene. Răspunsul clinic este puțin probabil să se îmbunătățească dacă dexametazona este administrată după prima doză de antimicrobian și, prin urmare, această situație trebuie evitată. Dacă dexametazona este folosită ca adjuvant, trebuie monitorizate atent semnele și simptomele sângerării gastrointestinale (GI) și hiperglicemia.

Neisseria meningitidis (Meningocucul)

- Prezența peteșiilor poate fi indiciul principal că agentul patogen este *N. meningitidis*. Aproximativ 60% dintre adulți și până la 90% dintre pacienții pediatrici cu meningită menigococică prezintă leziuni purpurice, peteșii sau ambele. Meningita provocată de *N. meningitidis* este cauza principală de meningită bacteriană la copiii și adulții tineri din Statele Unite și din întreaga lume. Majoritatea cazurilor au loc în timpul iernii sau primăverii, într-un interval în care meningita virală este mai puțin frecventă.
- La aproximativ 10–14 zile după apariția bolii și în ciuda tratamentului eficace, pacientul dezvoltă o reacție imună tipică, cu febră, artrită (implicând, de obicei, articulațiile mari) și pericardită.

TABEL 36-3 Distribuția agenților antimicrobieni în LCR[a]

Niveluri terapeutice în LCR cu sau fără inflamație	
Aciclovir	Levofloxacină
Cloramfenicol	Linezolid
Ciprofloxacină	Metronidazol
Fluconazol	Moxifloxacină
Flucitozină	Pirazinamidă
Foscarnet	Rifampicină
Fosfomicină	Sulfonamide
Ganciclovir	Trimetoprim
Izoniazidă	Voriconazol
Niveluri terapeutice în LCR dacă meningele este inflamat	
Ampicilină ± sulbactam	Imipenem
Aztreonam	Meropenem
Cefepimă	Nafcilină
Cefotaximă	Ofloxacină
Ceftazidimă	Penicilina G
Ceftriaxonă	Piperacilină/tazobactam[b]
Cefuroximă	Pirimetamină
Colistin	Quinupristin/dalfopristin
Daptomicină	Ticarcilină ± acid clavulanic[b]
Etambutol	Vancomicină
Niveluri non-terapeutice în LCR cu sau fără inflamație	
Aminoglicozide	Cefalosporine (generația a doua)[d]
Amfotericina B	Doxiciclină[e]
Inhibitori de β-lactamază[c]	Itraconazol[f]
Cefalosporine (generația întâi)	

[a]Utilizând dozarea recomandată pentru SNC și comparată cu CMI a patogenilor țintiți.
[b]Poate să nu atingă nivelurile terapeutice împotriva organismelor cu CMI mari, cum e *P. aeruginosa*. Tazobactamul nu traversează bariera hemato-encefalică.
[c]Include acidul clavulanic, sulbactamul și tazobactamul.
[d]Cefuroxima este o excepție.
[e]Eficacitate documentată pentru *B. burgdorferi*.
[f]Realizează concentrații terapeutice pentru tratamentul infecției cu *Cryptococcus neoformans*.

Lichidul sinovial este caracterizat printr-un număr mare de celule polimorfonucleare, concentrații crescute ale proteinelor, concentrații normale ale glucozei și culturi sterile.

- Surditatea unilaterală sau, mai frecvent, bilaterală poate să apară mai devreme sau mai târziu în decursul bolii.

TRATAMENT ȘI PREVENȚIE

- Cefalosporinele de generația a treia (de ex., cefotaxima și ceftriaxona) sunt tratamentul empiric recomandat pentru meningita meningococică.
- Contactele apropiate ale pacienților care suferă de meningită provocată de *N. meningitidis* prezintă un risc crescut de apariție a meningitei. Profilaxia acestora trebuie începută doar după consultarea centrelor medicale specializate.
- În general, rifampicina, ceftriaxona, ciprofloxacina sau azitromicina se administrează pentru profilaxie. În zonele cu rezistență raportată la ciprofloxacină, se recomandă ca profilaxie o doză de 500 mg azitromicină.

Streptococcus pneumoniae (Pneumococul sau Diplococul)

- *S. pneumoniae* este cauza principală a meningitei la pacienții de 2 luni sau mai mari, în SUA.
- Complicațiile neurologice, precum coma sau convulsiile, sunt obișnuite.
- Tratamentul de elecție până când se cunoaște sensibilitatea microorganismului este combinația de **vancomicină** și **ceftriaxonă**. Penicilinele se pot folosi pentru izolatele sensibile la aceste medicamente cu concentrații minime inhibitorii de 0,06 μg/ml sau mai mici; pentru izolatele intermediar sensibile se folosește ceftriaxona și pentru izolatele înalt rezistente ar trebui folosită o combinație de vancomicină și ceftriaxonă. Un procent ridicat de tulpini de *S. pneumoniae* este fie intermediar rezistent, fie foarte rezistent la peniciline. Ceftriaxona și cefotaxima au servit ca alternative la penicilină în tratarea pneumococilor penicilino-rezistenți. Abordările terapeutice pentru pneumococul cefalosporino-rezistent includ adăugarea vancomicinei și a rifampicinei. Meropenemul este recomandat ca alternativă la cefalosporinele de generația a treia pentru izolatele care sunt penicilino-sensibile. Linezolidul iv. și daptomicina au apărut ca opțiuni terapeutice pentru tratarea infecțiilor Gram-pozitive multi-drog rezistente.
- *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) din SUA recomandă administrarea vaccinului pneumococic 23-valent (PPV 23) persoanelor peste 65 de ani; persoanelor între 2 și 64 de ani cu boli cronice, care trăiesc în medii cu risc crescut, care nu au splina funcțională; pacienților imunocompromiși peste 2 ani, incluzându-i pe cei infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Toți sugarii sănătoși mai mici de 2 ani trebuie imunizați cu vaccinul pneumococic conjugat 13-valent (PCV 13) la 2, 4, 6, 12 și 15 luni. PCV 13 trebuie administrat succesiv cu PPV 23 tuturor adulților de 65 de ani sau mai în vârstă.

Haemophilus influenzae

- În trecut, *H. influenzae* a fost cauza principală a meningitei la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani, dar acest lucru a scăzut dramatic după introducerea vaccinării eficiente.
- Deoarece aproximativ 20% dintre tulpinile de *H. influenzae* sunt rezistente la ampicilină, majoritatea clinicienilor folosesc o cefalosporină de generația a treia (**cefotaximă** sau **ceftriaxonă**) ca terapie antimicrobiană inițială. Cefepima și fluorochinolonele sunt alternative potrivite, indiferent de activitatea β-lactamazică.
- Profilaxia contactelor apropiate trebuie începută imediat după consultarea centrelor medicale specializate și a CDC.
- Vaccinarea cu vaccinuri conjugate Hib este, în mod obișnuit, începută la copiii în vârstă de 2 luni. Vaccinul trebuie luat în considerare la pacienții mai mari de 5 ani cu siclemie, asplenie și imunodeficiențe.

Listeria monocytogenes

- *L. monocytogenes* este un organism Gram-pozitiv, *difterioid-like*, care este responsabil de 10% dintre cazurile raportate de meningită la pacienții peste 65 de ani.
- Asocierea de penicilină G sau ampicilină cu o aminoglicozidă are ca rezultat un efect bactericid. Pacienții trebuie tratați minimum 3 săptămâni. Terapia asociată se administrează pentru primele 7–10 zile și se continuă doar cu **penicilina G** sau cu **ampicilină**.
- **Trimetoprim-sulfametoxazol** sau **meropenemul** poate fi o alternativă eficace, deoarece cu acești agenți se obține o distribuție adecvată în LCR.

Meningita cu bacili Gram-negativi

- Pacienții vârstnici debilitați prezintă risc crescut de meningită cu Gram-negativi, dar, de obicei, lipsesc semnele și simptomele clasice ale bolii.
- Terapiile antibiotice optime pentru meningita cu bacili Gram-negativi nu au fost pe deplin definite. Meningita provocată de *Pseudomonas aeruginosa* este inițial tratată cu β-lactamine cu spectru extins, precum **ceftazidima** sau **cefepima**, sau alternativ cu aztreonam, ciprofloxacină sau meropenem. Se poate lua în considerare adăugarea unei aminoglicozide – de obicei, tobramicină – la unul dintre agenții de mai sus (a se vedea **Tabelul 36–4**).

TABEL 36–4 Agenții antimicrobieni de elecție și alternativele de tratament pentru meningita cauzată de microorganisme Gram-pozitive și Gram-negative

Microorganism	Antibiotice de elecție	Antibiotice alternative	Durata recomandată a terapiei
Microorganisme Gram-pozitive			
Streptococcus pneumoniae[a]			10–14 zile
Penicilino-sensibil CMI ≤0,06 µg/ml (mg/l)	Penicilina G sau ampicilină (A-III)	Cefotaximă (A-III), ceftriaxonă (A-III), cefepimă (B-II) sau meropenem (B-II)	
Penicilino-rezistent CMI >0,06 µg/ml (mg/l)	Vancomicină[b,c] + cefotaximă sau ceftriaxonă (A-III)	Moxifloxacină (B-II)	
Ceftriaxonă-rezistent CMI >0,5 µg/ml (mg/l)	Vancomicină[b,c] + cefotaximă sau ceftriaxonă (A-III)	Moxifloxacină (B-II)	
Staphylococcus aureus			14–21 zile
Meticilino-sensibil	Nafcilină sau oxacilină (A-III)	Vancomicină (A-III) sau meropenem (B-III)	
Meticilino-rezistent	Vancomicină[b,c] (A-III)	TMP-SMX sau linezolid (B-III)	
Streptococcus grup B	Penicilina G sau ampicilină (A-III) ± gentamicină[b,c]	Ceftriaxonă sau cefotaximă (B-III)	14–21 zile
S. epidermidis	Vancomicină[b,c] (A-III)	Linezolid (B-III)	14–21 zile[d]
L. monocytogenes	Penicilina G sau ampicilină ± gentamicină[b,c,e] (A-III)	Trimetoprim-sulfametoxazol (A-III), meropenem (B-III)	≥21 zile
Microorganisme Gram-negative			
Neisseria meningitis			7–10 zile
Penicilino-sensibilă	Penicilina G sau ampicilină (A-III)	Cefotaximă sau ceftriaxonă (A-III)	
Penicilino-rezistentă	Cefotaximă sau ceftriaxonă (A-III)	Meropenem sau moxifloxacină (A-III)	

Haemophilus influenzae			7–10 zile
β-lactamază negativ	Ampicilină (A-III)	Cefotaximă (A-III), ceftriaxonă (A-III), cefepimă (A-III) sau moxifloxacină (A-III)	
β-lactamază pozitiv	Cefotaximă sau ceftriaxonă (A-I)	Cefepimă (A-I) sau moxifloxacină (A-III)	
Enterobacteriaceae[f]	Cefotaximă sau ceftriaxonă (A-II)	Cefepimă (A-III), moxifloxacină (A-III), meropenem (A-III) sau aztreonam (A-III)	21 zile
Pseudomonas aeruginosa	Cefepimă sau ceftazidimă (A-II) ± tobramicină[b,c] (A-III)	Ciprofloxacină (A-III), meropenem (A-III), piperacilină plus tobramicină[a,b] (A-III), colistimetat[g] (B-III), aztreonam (A-III)	21 zile

[a]Ghidurile europene recomandă luarea în considerare a adăugării rifampicinei la terapia cu vancomicină.
[b]Administrarea directă la nivelul SNC se poate lua în considerare dacă tratamentul convențional eșuează.
[c]Monitorizarea nivelurilor serice ale medicamentelor.
[d]Bazat pe experiența clinică; fără recomandări clare.
[e]Ghidurile europene recomandă adăugarea gentamicinei în primele 7 zile de tratament.
[f]Include *E. coli* și *Klebsiella* spp.
[g]Ar trebui rezervat pentru infecțiile cu Pseudomonas sau Acinetobacter multi-rezistente, pentru care alte opțiuni terapeutice au fost epuizate.

- Dacă se bănuiește că tulpina de *Pseudomonas* este rezistentă sau devine rezistentă de-a lungul terapiei, trebuie luată în considerare administrarea intraventriculară a unei aminoglicozide (fără conservanți) împreună cu aminoglicozidă iv.
- Organismele Gram-negative, altele decât *P. aeruginosa*, care pot provoca meningită, pot fi tratate cu cefalosporine de generația a treia sau a patra, precum **cefotaxima**, **ceftriaxona**, **ceftazidima** sau **cefepima**.
- Terapia pentru meningita cu Gram-negativi este continuată pentru minimum 21 de zile. Culturile LCR pot rămâne pozitive timp de câteva zile sau mai mult, sub un regim care, în cele de urmă, va fi curativ.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 106, „Central Nervous System Infections", autori Ramy H. Elshaboury, Aileen S. Ahiskali, Jessica S. Holt și John C. Rotschafer, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL

37 Endocardita infecțioasă

- *Endocardita* este inflamația endocardului, membrana endotelială care căptușește cavitățile inimii și învelește cuspidele valvelor cardiace. *Endocardita infecțioasă* (EI) reprezintă infecția, de obicei bacteriană, localizată la nivelul valvelor cardiace.
- Endocardita este clasificată drept acută sau subacută, în funcție de tabloul clinic. Endocardita bacteriană acută este o infecție cu evoluție fulminantă, asociată cu febră ridicată, afectare sistemică și deces în câteva zile până la săptămâni, dacă nu este tratată. Endocardita infecțioasă subacută are o evoluție lentă și survine, de obicei, când există deja o patologie la nivelul valvelor cardiace.

ETIOLOGIE

- Majoritatea pacienților cu EI prezintă factori de risc, precum anomalii preexistente ale valvelor cardiace. Multe tipuri de boală structurală cardiacă duc la o turbulență a fluxului de sânge, crescând astfel riscul de EI. Câțiva dintre cei mai importanți factori de risc sunt următorii:
  - ✓ Riscul cel mai crescut: existența unei proteze valvulare sau endocardită în antecedente
  - ✓ Boală cardiacă congenitală, abord venos cronic, diabet zaharat, expunere la factori de risc asociați procedurilor medicale, disfuncții valvulare dobândite (de ex., boală cardiacă reumatismală), cardiomiopatie hipertrofică, prolaps de valvă mitrală cu regurgitare și consum de droguri administrate intravenos (iv.).
- Trei categorii de microorganisme cauzează, în principal, EI: streptococi, stafilococi și enterococi (**Tabelul 37–1**).

TABLOU CLINIC

- Tabloul clinic al pacienților cu EI este foarte variat și nespecific (**Tabelul 37–2**). Febra este cel mai comun simptom. Valvele mitrală și aortică sunt cel mai frecvent afectate.
- Mai ales în endocardita infecțioasă subacută, pot fi prezente semne clinice importante sub forma unor manifestări periferice, precum: nodulii Osler, leziunile Janeway, hemoragii în așchie subunghiale, peteșii, degete hipocratice, pete Roth și embolii.
- Fără tratament antibiotic corespunzător și intervenție chirurgicală, EI este, de obicei, fatală. Cu un management corespunzător, vindecarea este de așteptat în cazul majorității pacienților.
- Factorii asociați cu creșterea mortalității sunt: insuficiența cardiacă congestivă, endocardita cu culturi negative, endocardita cauzată de microorganisme rezistente, cum ar fi fungi sau bacterii Gram-negative, endocardita cordului stâng cauzată de *Staphylococcus aureus*, endocardita pe proteză valvulară (EPV).
- La 90–95% dintre pacienții cu EI hemoculturile sunt microbiologic pozitive. Pot fi prezente anemia, leucocitoza și trombocitopenia. Valorile VSH (viteza de sedimentare a hematiilor) și PCR (proteina C-reactivă) pot fi crescute în cazul a aproximativ 60% dintre pacienți.
- Ecocardiografia transesofagiană este utilă în identificarea și localizarea leziunilor valvulare la pacienții suspecți de EI. Procedura este mai sensibilă în ceea ce privește detectarea vegetațiilor (85%-90%), comparativ cu ecocardiografia transtoracică (58%-75%).
- Criteriile Duke modificate, cuprinzând criterii majore, precum bacteriemia persistentă și analizele ecocardiografice, respectiv criterii minore, sunt utilizate pentru stabilirea diagnosticului de EI certă sau EI posibilă.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: ameliorarea semnelor și simptomelor bolii; reducerea morbidității și a mortalității asociate infecției; eradicarea agentului patogen cauzator folosind doze minime eficace de medicament; asigurarea unui tratament cu un raport optim eficacitate/cost; profilaxia EI la pacienții cu risc înalt, prin administrarea profilactică de antimicrobiene adecvate.

TABEL 37–1 Agenți patogeni implicați în etiologia endocarditei infecțioase[a]

Agent patogen	Prevalență (%)
Stafilococi	30–70
Coagulazo-pozitivi	20–68
Coagulazo-negativi	3–26
Streptococi	9–38
Din grupul Viridans	10–28
Alți streptococi	3–14
Enterococi	5–18
Bacili Gram-negativi aerobi	1,5–13
Fungi	1–9
Alte bacterii	<5
Infecții mixte	1–2
„Culturi negative"	<5–17

[a]Datele includ endocarditele infecțioase dobândite în comunitate, asociate cu serviciile medicale, pe valve native sau proteze valvulare.

- Cea mai importantă intervenție terapeutică în cazul EI constă în izolarea agentului patogen și determinarea susceptibilității lui la antibiotice, urmată de administrarea de antibiotice bactericide în doze crescute, pe termen lung.
- De regulă, tratamentul se inițiază în spital, dar în cazul anumitor pacienți se poate continua în ambulatoriu, dacă scade febra și hemoculturile devin sterile.

TABEL 37–2 Tabloul clinic al endocarditei infecțioase

General

Manifestările clinice ale endocarditei infecțioase sunt foarte variate și nespecifice.

Simptome

Pacientul poate acuza febră, frisoane, slăbiciune, dispnee, transpirații nocturne, pierdere în greutate și/sau stare generală alterată.

Semne

Febra este un semn obișnuit, la fel ca și murmurul cardiac (uneori nou sau agravat). Pacientul poate prezenta manifestări embolice, splenomegalie sau manifestări cutanate (de ex., noduli Osler sau leziuni Janeway).

Teste de laborator

Numărul de leucocite poate fi normal sau ușor crescut.

Rezultatele nespecifice includ: anemie (normocitară, normocromă), tromobocitopenie, niveluri crescute ale vitezei de sedimentare a hematiilor și ale proteinei C-reactive, modificări ale sumarului de urină (proteinurie/hematurie microscopică).

Rezultatul de laborator cel mai concludent este bacteriemia continuă; trei probe de sânge trebuie colectate în interval de 24 de ore.

Alte teste diagnostice

Electrocardiograma, radiografia toracică și ecocardiograma sunt efectuate în mod obișnuit. Ecocardiografia poate evidenția existența vegetațiilor valvulare, având un rol-cheie în stabilirea diagnosticului de EI și ar trebui efectuată în toate cazurile suspectate.

- Pentru a atinge concentrații bactericide la nivelul vegetațiilor valvulare sunt necesare doze mari de antibiotice, administrate parenteral. Este necesar un tratament prelungit, chiar și în cazul patogenilor sensibili, deoarece microorganismele sunt încapsulate în vegetații și în depozitele de fibrină.
- Dozele de medicamente antimicrobiene recomandate în tratamentul EI sunt prezentate în **Tabelul 37–3**.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- Intervenția chirurgicală este importantă și complementară în managementul endocarditei la anumiți pacienți. În majoritatea cazurilor, valvectomia și înlocuirea valvelor cardiace sunt efectuate în vederea îndepărtării țesutului infectat și restabilirii funcției hemodinamice. Indicațiile pentru intervenția chirurgicală includ insuficiența cardiacă, bacteriemia persistentă, vegetațiile persistente, creșterea mărimii vegetațiilor sau embolii recurente, în ciuda tratamentului antibiotic îndelungat, disfuncțiile valvulare, leziunile paravalvulare (de ex., abcese) sau endocardita cauzată de microorganisme rezistente.

ENDOCARDITA STREPTOCOCICĂ

- Streptococii sunt o cauză obișnuită a EI, cel mai des izolat fiind grupul streptococilor viridans.
- Majoritatea streptococilor din grupul viridans sunt foarte sensibili la penicilina G, având o concentrație minimă inhibitorie (CMI) de 0,12 µg/ml [mg/l] sau chiar mai mică. CMI trebuie determinate pentru toți streptococii viridans, iar rezultatele obținute trebuie folosite în vederea orientării terapiei. Aproximativ 10% până la 20% dintre aceștia sunt moderat sensibili (CMI 0,12–0,5 µg/ml [mg/l]).
- Terapia recomandată în cazurile necomplicate, determinate de tulpini sensibile, la pacienții cu valve native este de 4 săptămâni cu doze mari de **penicilină G** sau **ceftriaxonă**, sau 2 săptămâni de asociere penicilină G sau ceftriaxonă și **gentamicină** (**Tabelul 37–4**).
- Pentru a lua în considerare un regim terapeutic de două săptămâni, trebuie ca următoarele condiții să fie îndeplinite în totalitate:
  - ✓ Agentul infecțios izolat este sensibil la penicilină (CMI ≤0,1 µg/ml [mg/l]);
  - ✓ Absența factorilor de risc cardiovasculari precum insuficiență cardiacă, insuficiență aortică sau tulburări de conducere;
  - ✓ Lipsa indiciilor de boală tromboembolică;
  - ✓ Infecția valvelor native;
  - ✓ Fără vegetații cu diametru mai mare de 5 mm, ecocardiografic;
  - ✓ Risc redus de nefrotoxicitate;
  - ✓ Lipsa riscului de infectare cu *Clostridium difficile*;
  - ✓ Răspunsul clinic este evident după 7 zile de tratament.
- Vancomicina este eficientă și este de elecție la pacienții cu istoric de reacție de hipersensibilitate imediată la penicilină. Când se administrează vancomicină, nu este recomandată asocierea cu gentamicină.
- Pentru pacienții cu infecții complicate (de ex., focare extracardiace) sau când agentul infecțios este relativ rezistent (CMI = 0,12–0,5 µg/ml [mg/l]), se recomandă asocierea unei aminoglicozide cu penicilină (doză mare) sau ceftriaxonă pentru primele 2 săptămâni, urmată de administrarea doar a penicilinei sau a ceftriaxonei, pentru încă 2 săptămâni.
- În cazul pacienților cu endocardită pe proteză valvulară sau alt material prostetic, cauzată de streptococi viridans sau *Streptococcus bovis*, tratamentul trebuie prelungit până la 6 săptămâni (**Tabelul 37–5**).

ENDOCARDITA STAFILOCOCICĂ

- *S. aureus* a devenit o cauză tot mai des întâlnită a endocarditei, din cauza abuzului de droguri administrate intravenos, utilizării frecvente a cateterelor periferice și venoase centrale și a intervențiilor chirurgicale de înlocuire a valvelor cardiace. Stafilococii coagulazo-negativi (în mod curent, *Staphylococcus epidermidis*) reprezintă o cauză frecvent întâlnită a EPV.
- Terapia recomandată pacienților cu EI a cordului stâng produsă de *S. aureus* sensibil la meticilină (*methicillin-sensitive S. aureus* – MSSA) constă în administrarea de **nafcilină** sau **oxacilină** timp de 6 săptămâni, adesea asociată unei cure scurte cu gentamicină (a se vedea **Tabelul 37–4**).

TABEL 37–3 Dozele medicamentelor administrate în tratamentul endocarditei infecțioase[a]

Medicament	Denumire comercială	Doză recomandată	Doză pediatrică[b]	Informații suplimentare
Ampicilină	NA	2 g iv. la 4 ore	50 mg/kg la 4 ore sau 75 mg/kg la 6 ore	Doza totală pe 24 ore se poate administra ca perfuzie iv. continuă: 12 g iv. în 24 de ore
Ampicilină–sulbactam	Unasyn®	2 g iv. la 4 ore	50 mg/kg la 4 ore sau 75 mg/kg la 6 ore	
Penicilină G sodică cristalină în soluție apoasă	NA			Doza totală pe 24 ore se poate administra ca perfuzie iv. continuă: 12–18 milioane UI iv. la 24 ore (Pediatric: 200 000 UI/kg iv./24 ore)
• CMI <0,12 µg/ml (mg/l) (doar valve native)		3 milioane UI iv. la 4 ore sau la 6 ore	50 000 UI/kg iv. la 6 ore	
• Toate celelalte indicații		4 milioane UI iv. la 4 ore sau 6 milioane UI iv. la 6 ore	50 000 UI/kg iv. la 4 ore sau 75 000 UI/kg iv. la 6 ore	24 milioane UI iv. la 24 ore (Pediatric: 300 000 UI /kg iv./24 ore)
Cefazolină	Ancef®	2 g iv. la 8 ore	33 mg/kg iv. la 8 ore	
Cefepimă	Maxipime®	2 g iv. la 8 ore	50 mg/kg iv. la 8 ore	
Ceftriaxonă sodică	Rocephin®	2 g iv. sau im. la 24 ore	100 mg/kg iv. sau im. la 24 ore	
		2 g iv. sau im. la 12 ore (doar *E. faecalis*)		
Ciprofloxacină	Cipro®	400 mg iv. la 12 ore sau 500 mg oral la 12 ore	20–30 mg/kg iv. sau oral la 12 ore	A se evita, dacă este posibil, la pacienții <18 ani
Daptomicină	Cubicin®	≥8 mg/kg iv. la 24 ore	6 mg/kg iv. la 24 ore	Doze de 10–12 mg/kg iv. la 24 ore au fost utilizate la adulți cu EI cauzată de enterococi rezistenți la penicilină, aminoglicozide și vancomicină; dozele trebuie calculate în funcție de greutatea corporală

Doxiciclină	*Vibramycin®*	100 mg iv. sau oral la 12 ore	1–2 mg/kg iv. sau oral la 12 ore	
Gentamicină sulfat	NA	3 mg/kg iv. sau im. la 24 ore sau 1 mg/kg iv. sau im. la 8 ore[c]	1 mg/kg iv. sau im. la 8 ore	Administrarea unei doze unice zilnice este recomandată doar în infecțiile streptococice
Linezolid	Zyvox®	600 mg iv. sau oral la 12 ore	10 mg/kg iv. la 8 ore	
Nafcilină sau oxacilină	NA	2 g iv. la 4 ore	50 mg/kg iv. la 6 ore	
Rifampicină	Rifadin®	300 mg iv. sau oral la 8 ore	5–7 mg/kg iv. sau oral la 8 ore	
Streptomicină	NA	7,5 mg/kg iv. sau im. la 12 ore		
Vancomicină	Vancocin®	15–20 mg/kg iv. la 8 ore sau la 12 ore	15 mg/kg iv. la 6 ore	O doză de încărcare de 25–30 mg/kg poate fi utilizată la adulți; dozele trebuie calculate în funcție de greutatea corporală; doza maximă pentru o administrare nu trebuie să depășească 2 g

(iv., intravenos; im., intramuscular; NA, nu se aplică)

[a]Dozele prezentate presupun o funcție renală normală a pacientului.

[b]Nu trebuie să depășească doza pentru adulți.

[c]La administrarea întregii doze de antibiotic aminoglicozidic în priză unică zilnică, în calcul ar trebui utilizată greutatea reală a pacientului; la administrarea divizată în trei prize, se poate folosi greutatea ideală sau cea ajustată în cazul pacienților supraponderali (greutatea >120% față de cea ideală).

TABEL 37–4 Opțiunile de tratament la pacienții cu endocardită pe valve native, în funcție de agentul patogen cauzator

Agent patogen	Durată	Puterea recomandării	Observații
Streptococi din grupul viridans și *S. gallolyticus* foarte sensibili la penicilină (CMI ≤0,12 µg/ml [mg/l])			
Penicilină G sodică cristalină în soluție apoasă[a]	4 săptămâni	IIaB	Tratatamentul cu durata de 2 săptămâni nu este indicat următorilor pacienți: • Majoritatea pacienților peste 65 de ani • Copii • Disfuncția nervului cranian VIII • Clearance-ul creatininei <20 ml/min (<0,33 ml/s) • Prezența abceselor cardiace sau extracardiace • Infecție cu microorganisme din speciile *Abiotrophia*, *Granulicatella* sau *Gemalla*
Ceftriaxonă	4 săptămâni	IIaB	
Penicilină G sodică cristalină în soluție apoasă[a] + gentamicină	2 săptămâni	IIaB	
Ceftriaxonă + gentamicină	2 săptămâni	IIaB	
Vancomicină	4 săptămâni	IIaB	Recomandată doar pacienților care nu tolerează penicilina sau ceftriaxona
Streptococi din grupul viridans și *S. gallolyticus* relativ rezistenți la penicilină (CMI >0,12 și ≤0,5 µg/ml [mg/l])			
Penicilină G sodică cristalină în soluție apoasă[a] + gentamicină	4 săptămâni 2 săptămâni	IIaB	
Ceftriaxonă + gentamicină	4 săptămâni 2 săptămâni	IIbC	
Vancomicină	4 săptămâni	IIaB	Recomandată doar pacienților care nu tolerează penicilina sau ceftriaxona
Stafilococi sensibili la oxacilină[b]			
Nafcilină sau oxacilină	6 săptămâni	1C	
Cefazolină	6 săptămâni	1B	Se administrează pacienților cu reacții alergice IgE mediate la penicilină; în cazul celor cu istoric incert de reacție de hipersensibilitate imediată la penicilină, trebuie realizate teste cutanate
Vancomicină			

Vancomicină	6 săptămâni	1B	Se administrează pacienților cu reacții de hipersensibilitate de tip anafilactoid (non-IgE mediată) la penicilină și/sau cefalosporine
Daptomicină	6 săptămâni	IIaB	Se administrează pacienților cu reacții de hipersensibilitate imediată la penicilină
Stafilococi rezistenți la oxacilină			
Vancomicină	6 săptămâni	1C	
Daptomicină	6 săptămâni	IIbB	

[a]Se poate utiliza ampicilina în cazul lipsei penicilinei.
[b]Regimurile de tratament sunt indicate pentru endocardita cordului stâng sau endocardita complicată a cordului drept; în endocardita necomplicată a cordului drept poate fi suficientă o durată mai scurtă a tratamentului, așa cum este precizat în text.

TABEL 37-5 Opțiuni de tratament pentru endocardita pe proteze valvulare (EPV), în funcție de agentul patogen

Agent patogen	Durată	Puterea recomandării	Observații
Streptococi din grupul viridans și *S. gallolyticus* foarte sensibili la penicilină (CMI ≤0,12 µg/ml [mg/l])			
Penicilină G sodică cristalină în soluție apoasă[a] cu sau fără gentamicină	6 săptămâni 2 săptămâni	IIaB	Terapia combinată cu gentamicină nu a dovedit rate superioare de vindecare comparativ cu monoterapia cu peniciline sau cefalosporine și ar trebui evitată la pacienții cu clearance-ul creatininei <30 ml/min (<0,50 ml/s)
Ceftriaxonă cu sau fără gentamicină	6 săptămâni 2 săptămâni	IIaB	
Vancomicină	6 săptămâni	IIaB	Recomandată doar pacienților care nu tolerează penicilina sau ceftriaxona
Streptococi din grupul viridans relativ rezistenți sau rezistenți (CMI >0,12 µg/ml [mg/l]) și *S. gallolyticus*			
Penicilină G sodică cristalină în soluție apoasă[a] + gentamicină	6 săptămâni	IIaB	
Ceftriaxonă + gentamicină	6 săptămâni	IIaB	
Vancomicină[b]	6 săptămâni	IIaB	Recomandată doar pacienților care nu tolerează penicilina sau ceftriaxona
Stafilococi sensibili la oxacilină			
Nafcilină sau oxacilină + rifampicină + gentamicină	≥6 săptămâni ≥6 săptămâni 2 săptămâni	1B	Cefazolina poate înlocui nafcilina sau oxacilina la pacienții cu reacție de hipersensibilitate întârziată
Vancomicină + rifampicină + gentamicină	≥6 săptămâni ≥6 săptămâni 2 săptămâni	1B	Recomandat doar pacienților cu hipersensibilitate anafilactoidă (non-IgE mediată) la penicilină și/sau cefalosporine
Stafilococi rezistenți la oxacilină			
Vancomicină + rifampicină + gentamicină	≥6 săptămâni ≥6 săptămâni 2 săptămâni	1B	

[a]Se poate utiliza ampicilina dacă nu este disponibilă penicilina.
[b]Ghidul ESC (*European Society of Cardiology*) 2015 recomandă asocierea gentamicinei (3 mg/kg/zi) cu vancomicină în primele 2 săptămâni de terapie, la pacienții cu tulpini relativ rezistente la penicilină.

- La pacienții cu reacție alergică ușoară, întârziată la penicilină, **cefalosporinele din generația întâi** sunt alternative eficiente, însă ar trebui evitate la pacienții cu reacție imediată de hipersensibilitate.

- În cazul pacienților cu reacție cutanată pozitivă la penicilină sau cu istoric de hipersensibilitate imediată la penicilină, **vancomicina** este o opțiune posibilă. Totuși, efectul bactericid al vancomicinei asupra *S. aureus* este lent, iar eficacitatea asupra MSSA este inferioară penicilinelor rezistente la penicilinază. Pentru pacienții alergici la penicilină, pentru care terapia cu vancomicină a eșuat, ar trebui luată în considerare desensibilizarea la penicilină. **Daptomicina** (în doză de 6 mg/kg/zi) este o alternativă recomandată.
- **Vancomicina** este antibioticul de elecție în infecțiile cauzate de stafilococi rezistenți la meticilină, deoarece majoritatea *S. aureus* rezistenți la meticilină (*methicillin-resistant S. aureus* – MRSA) și majoritatea stafilococilor coagulazo-negativi sunt sensibili la vancomicină. Au fost raportate, totuși, cazuri de infecții cu tulpini de *S. aureus* rezistente la vancomicină.

Tratamentul endocarditei stafilococice la consumatorii de droguri administrate iv.

- Cauza cea mai frecventă (60–70%) a EI la consumatorii de droguri administrate iv. este *S. aureus* deși, în anumite zone geografice, alte microorganisme pot fi mai des întâlnite.
- Se recomandă un tratament de 2 săptămâni cu **nafcilină**, **oxacilină** sau **daptomicină**, fără antibiotic aminoglicozidic.
- Alegerea unui tratament de 2 săptămâni poate fi potrivită atât timp cât sunt îndeplinite următoarele criterii: agentul patogen identificat este MSSA, există un bun răspuns la tratament, nu sunt prezente focare secundare de infecție sau abcese, complicații cardiace sau extracardiace, infecții la nivelul protezelor valvulare sau al valvelor cordului stâng și imunosupresie marcată. În plus, dimensiunile vegetațiilor sunt sub 20 mm.

Tratamentul endocarditei stafilococice pe proteză valvulară

- EPV care apare în primele 2 luni după intervenția chirurgicală pe cord este cel mai frecvent cauzată de stafilococi care au pătruns intraoperator, adesea rezistenți la meticilină. În acest caz, vancomicina este considerată terapia de elecție.
- Din cauza morbidității ridicate și a mortalității asociate EPV, luând în considerare și cazurile refractare la tratament, sunt recomandate, de obicei, asocieri de antibiotice.
- În cazul infecției cu stafilococi meticilino-rezistenți (atât MRSA, cât și stafilococi coagulazo-negativi), se asociază **vancomicină** și rifampicină, timp de 6 săptămâni sau mai mult (a se vedea **Tabelul 37–5**). Un antibiotic **aminoglicozidic** este asociat în primele 2 săptămâni, dacă microorganismul incriminat este sensibil.
- În cazul stafilococilor sensibili la meticilină, în locul vancomicinei este utilizată o **penicilină rezistentă la penicilinaze**. Dacă se identifică un alt tip de microorganism patogen, tratamentul va fi ales în funcție de sensiblitatea acestuia la diferite antibiotice și va avea o durată de cel puțin 6 săptămâni.

ENDOCARDITA ENTEROCOCICĂ

- Enterococii reprezintă a treia cauză principală de endocardită și se caracterizează prin următoarele particularități: (1) monoterapia cu antibiotice nu are acțiune bactericidă; (2) CMI pentru penicilină sunt relativ crescute (1–25 μg/ml [mg/l]); (3) prezintă rezistență intrinsecă la toate cefalosporinele și rezistență relativă la aminoglicozide (de ex., rezistența la „doze mici" de aminoglicozide); (4) pentru obținerea unui efect bactericid, este necesară asocierea unui antibiotic care inhibă sinteza peretelui celular bacterian, ca penicilina sau vancomicina, cu o aminoglicozidă; (5) rezistența la toate antibioticele disponibile este în creștere.
- Endocardita enterococică necesită în mod obișnuit, pentru eradicare, un tratament de 4 până la 6 săptămâni, cu doze mari de **penicilină G** sau **ampicilină** asociată cu **gentamicină** (**Tabelul 37–6**). Asocierea ampicilină și ceftriaxonă este la fel de eficace ca asocierea ampicilină și gentamicină și ar trebui luată în considerare ca alternativă terapeutică. Se recomandă un tratament de 6 săptămâni la pacienții cu simptome cu vechime mai mare de 3 luni și în cazul celor cu EPV.
- Pe lângă tulpinile cu grad ridicat de rezistență la aminoglicozide, enterococii producători de β-lactamaze (în special *Enterococcus faecium*) sunt din ce în ce mai des întâlniți. În cazul în care sunt identificate aceste microorganisme, ar trebui avută în vedere administrarea de vancomicină sau ampicilină-sulbactam în asociere cu gentamicină.

TABEL 37-6 **Opțiuni de tratament în endocardita pe valve native sau pe proteze valvulare, produsă de enterococi**

Antibiotic	Durată[a]	Puterea recomandării	Observații
Tulpini sensibile la ampicilină, penicilină și vancomicină			
Ampicilină + gentamicină	4–6 săptămâni	IIaB	La pacienții cu valve native și care prezintă simptome <3 luni: se recomandă un tratament de 4 săptămâni
Penicilină G sodică cristalină în soluție apoasă + gentamicină	4–6 săptămâni	IIAB	La pacienții cu proteze valvulare sau valve native și cu simptome >3 luni: se recomandă un tratament de 6 săptămâni
Ampicilină + ceftriaxonă	6 săptămâni	IIaB	Regim terapeutic recomandat dacă clearance-ul creatininei este <50 ml/min (<0,83 ml/s; inițial sau după un tratament ce conține gentamicină)
Vancomicină + gentamicină	6 săptămâni	IIaB	Recomandat doar pacienților care nu tolerează penicilina sau ampicilina
Tulpini rezistente la gentamicină			
Se utilizează streptomicina (dacă patogenii sunt sensibili) în locul gentamicinei în schemele de tratament prezentate mai sus, atât timp cât clearance-ul creatininei este >50 ml/min (>0,83 ml/s), funcția nervului cranian VIII este neafectată și laboratorul poate doza rapid concentrațiile de streptomicină serică.			
Tulpini rezistente la penicilină			
Ampicilină–sulbactam + gentamicină (tulpină secretoare de β-lactamază)	6 săptămâni	IIbC	
Vancomicină + gentamicină (rezistență intrinsecă la penicilină[b])	6 săptămâni	IIbC	Se mai poate utiliza și la pacienții infectați cu tulpini secretoare de β-lactamază, care se știu cu intoleranță la ampicilină–sulbactam
Tulpini de *Enterococcus faecium* rezistente la penicilină, aminoglicozide și vancomicină[c]			
Linezolid	>6 săptămâni	IIbC	Rata de eradicare poate fi <50%; eradicarea totală poate fi obținută doar prin înlocuire chirurgicală a valvelor cardiace
Daptomicină	>6 săptămâni	IIbC	

[a]Pentru toți pacienții cu proteze valvulare durata tratamentului ar trebui să fie de cel puțin 6 săptămâni.
[b]Se impune consultul unui medic specialist în boli infecțioase.
[c]Managementul terapiei, pentru pacienții cu EI, ar trebui asigurat de o echipă multidisciplinară, care să includă specialiști în cardiologie, chirurgie cardiovasculară, boli infecțioase și farmacie clinică.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- La evaluarea pacienților tratați pentru EI se iau în considerare următoarele: evoluția semnelor și a simptomelor, hemoculturi, teste microbiologice (de ex., CMI, concentrația minimă bactericidă [CMB] sau titrul bactericid seric), concentrațiile serice ale antibioticelor și alte teste de evaluare a funcțiilor organelor.
- Persistența febrei mai mult de o săptămână poate indica ineficiența terapiei antibiotice, embolii, infecții pe cateterele intravasculare sau o reacție adversă medicamentoasă. Chiar și sub tratament antibiotic, în cazul unor pacienți poate persista febră redusă.
- Cu o terapie antibiotică eficientă, hemoculturile ar trebui să devină sterile în câteva zile, deși în cazul vancomicinei se poate observa un efect neobișnuit de lent. După inițierea terapiei, culturile sanguine trebuie refăcute până când devin negative. Nu mai sunt necesare hemoculturi frecvente în restul duratei terapiei.
- Izolarea agentului patogen în hemoculturi, după primele zile de terapie, poate sugera faptul că antimicrobienele administrate sunt inactive asupra patogenului incriminat sau că acestea nu asigură concentrații eficiente la locul infecției.
- Pentru toate bacteriile izolate din hemoculturi, ar trebui determinate CMI (nu CMB).

PROFILAXIA ENDOCARDITEI

- Profilaxia antibiotică trebuie luată în considerare la pacienții considerați cu risc înalt de EI.
- Pentru alegerea tratamentului antibiotic în acest scop, este necesar să se ia în considerare: tipul de pacienți la risc; intervențiile care pot cauza bacteriemie; microorganismele care ar putea cauza endocardită; farmacocinetica, spectrul de activitate, costul și ușurința în administrare a agenților

TABEL 37-7 Profilaxia endocarditei infecțioase

Condiții de natură cardiacă asociate cu risc înalt	Prezența unei proteze valvulare cardiace Diagnostic anterior de endocardită infecțioasă Transplant cardiac, cu valvulopatie consecutivă Malformație cardiacă congenitală (MCC)[a]	
Tipuri de proceduri	Orice procedură care implică perforarea mucoasei bucale în care se manipulează regiunea periapicală a dinților sau țesutul gingival	
Antibiotice	**Doze pentru adulți[b]**	**Doze pediatrice[b] (mg/kg)**
Amoxicilină oral	2 g	50
Ampicilină im. sau iv.[c]	2 g	50
Cefazolină sau ceftriaxonă im. sau iv.[c,d,e]	1 g	50
Cefalexină oral[d,e,f]	2 g	50
Clindamicină oral[e]	600 mg	20
Azitromicină sau claritromicină oral[e]	500 mg	15
Clindamicină iv. sau im.[c,e]	600 mg	20

(iv., intravenos; im., intramuscular)

[a]Include una dintre următoarele: MCC cianogenă necorectată, profilaxie în primele 6 luni după implantul materialului prostetic pentru repararea unui defect cardiac congenital și MCC corectată, dar cu defecte reziduale la nivelul sau adiacent materialului prostetic.

[b]Doze unice, administrate cu 30–60 de minute înaintea începerii procedurilor.

[c]Pentru pacienții care nu pot tolera administrarea de medicamente pe care orală.

[d]Ar trebui evitată la pacienții cu reacție de hipersensibilitate imediată la penicilină sau ampicilină (de ex., anafilaxie, urticarie sau angioedem).

[e]Alternativă pentru pacienții cu reacție de hipersensibilitate întârziată la penicilină sau ampicilină.

[f]Poate fi înlocuită cu o cefalosporină de generația întâi sau a doua, în doză echivalentă.

antimicrobieni disponibili. Obiectivul profilaxiei este de a diminua probabilitatea apariției EI la pacienții cu risc înalt, care sunt supuși unor proceduri ce pot provoca bacteriemie tranzitorie.

- În literatura de specialitate lipsesc dovezile adecvate care să susțină eficacitatea sau lipsa de eficacitate a profilaxiei antibiotice, iar utilizarea de rutină a terapiei antimicrobiene în acest context rămâne controversată.
- Profilaxia în cazul procedurilor dentare ar trebui recomandată doar pacienților cu patologii cardiace subiacente, asociate cu risc înalt. În cazul acestora, profilaxia este recomandată pentru toate procedurile dentare care implică manipularea țesutului gingival sau a regiunii periapicale a dinților sau perforarea mucoasei bucale. Profilaxia nu este recomandată doar pe baza riscului crescut de a prezenta endocardită infecțioasă pe durata vieții. Administrarea antibioticelor doar pentru a preveni endocardita nu este recomandată în cazul pacienților supuși unor intervenții la nivelul tractului genito-urinar sau gastrointestinal.
- Regimurile terapeutice de antibiotice pentru procedurile dentare sunt prezentate în **Tabelul 37-7**.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 111, „Infective Endocarditis", autori Angie Veverka, Brian L. Odle și Jeffrey A. Kyle, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 38

Infecțiile fungice invazive

INFECȚII FUNGICE SPECIFICE

HISTOPLASMOZA

- *Histoplasmoza* este cauzată de inhalarea microconidiilor purtate pe firele de praf ale ciupercii dimorfe *Histoplasma capsulatum*. În Statele Unite, majoritatea cazurilor sunt înregistrate de-a lungul văilor râurilor Ohio și Mississippi.

Tablou clinic și diagnostic

- La majoritatea pacienților, expunerea redusă la sporii de *H. capsulatum* are ca rezultat o histoplasmoză pulmonară ușoară sau asimptomatică. Evoluția bolii este, în general, benignă, iar simptomele se diminuează, de obicei, în câteva săptămâni de la apariție. Pacienții expuși la cantități mai mari de spori în timpul unei infecții primare sau re-infecții pot prezenta simptome acute, autolimitate, cu manifestări pulmonare asemănătoare gripei precum febră, frisoane, cefalee, mialgie și tuse seacă.
- Histoplasmoza pulmonară cronică reprezintă, în general, o infecție oportunistă în contextul unei anomalii structurale preexistente, cum ar fi leziunile rezultate din emfizem. Pacienții prezintă simptome pulmonare cronice și leziuni pulmonare apicale care progresează cu inflamație, granuloame calcificate și fibroză. Progresia bolii pe o perioadă de ani, observată la 25% până la 30% dintre pacienți, este asociată cu cavitație, fistule bronhopleurale, extinderea la celălalt plămân, insuficiență pulmonară și, adesea, deces.
- La pacienții expuși la cantități mari de spori și la pacienții imunocompromiși apare o boală progresivă, histoplasmoza diseminată. Severitatea clinică a diverselor forme de histoplasmoză diseminată (**Tabelul 38–1**) este, în general, dependentă de gradul de parazitare al macrofagelor.
- Histoplasmoza diseminată (infantilă) acută este observată la sugari, copii mici și (rareori) la adulții cu boală Hodgkin sau alte afecțiuni limfoproliferative. Se caracterizează prin febră continuă, anemie, leucopenie sau trombocitopenie, mărirea ficatului, a splinei și a ganglionilor limfatici viscerali, simptome GI, în special greață, vărsături și diaree. Boala netratată are o evoluție fatală în 1 până la 2 luni.
- Majoritatea adulților cu histoplasmoză diseminată dezvoltă o formă ușoară, cronică a bolii. Pacienții netratați prezintă boală, în mod frecvent, de 10–20 de ani, cu perioade asimptomatice lungi întrerupte de recidive, caracterizate prin pierdere în greutate, slăbiciune și oboseală.
- Pacienții adulți cu sindromul imunodeficienței umane dobândite (SIDA) pot prezenta o formă acută a bolii diseminate, asemănătoare sindromului observat la sugari și copii. Histoplasmoza diseminată progresivă poate apărea ca rezultat direct al infecției inițiale sau ca urmare a reactivării focarelor latente.
- Markerii serologici rămân principala metodă de diagnostic a histoplasmozei, la majoritatea pacienților. Rezultatele obținute prin reacția de fixare a complementului, testele de imunodifuzie și cele de aglutinare a anticorpilor antigenului pentru latex sunt utilizate singure sau în combinație. Detectarea antigenului Histoplasma prin testul imunologic cu enzime (*enzyme immunoassay* – EIA) în urină, sânge sau în lichidul de lavaj bronhoalveolar al pacienților infectați oferă informații rapide pentru diagnosticare și este utilă în special la pacienții grav bolnavi.

Tratament

- O sinteză a recomandărilor terapeutice în histoplasmoză este prezentată în **Tabelul 38–1**.
- În general, terapia antifungică nu aduce beneficii pacienților asimptomatici sau cu afectare ușoară sau celor cu boală asemănătoare sarcoidozei. Terapia poate fi utilă pacienților simptomatici a căror condiție nu s-a îmbunătățit în timpul primei luni de infecție.
- Pacienții cu afecțiune ușoară, autolimitată, afecțiune diseminată cronică sau histoplasmoză pulmonară cronică, fără imunosupresie, pot fi tratați cu itraconazol oral sau cu amfotericină B iv.
- La pacienții cu SIDA, terapia primară antifungică intensivă de 12 săptămâni (terapie de inducție și de consolidare) este urmată de terapia supresivă (de întreținere) pe toată durata vieții, cu itraconazol. Dozele de amfotericină B de 50 mg/zi (până la 1 mg/kg/zi) pe cale iv.

TABEL 38-1 Manifestările clinice și terapia histoplasmozei

Tipul afecțiunii și manifestările clinice generale	Frecvența aproximativă (%)[a]	Terapie/Observații
Pacienți imunocompetenți		
Histoplasmoză pulmonară acută		
Afecțiune asimptomatică sau ușoară până la moderată	50–99	*Asimptomatică, ușoară sau prezența simptomelor <4 săptămâni:* În general, nu necesită terapie. Itraconazol (200 mg de 3 ori/zi, timp de 3 zile, apoi 200 mg 1 dată sau de 2 ori/zi, 6–12 săptămâni) se recomandă pacienților care continuă să prezinte simptome timp de 11 luni *Prezența simptomelor >4 săptămâni:* Itraconazol 200 mg 1 dată/zi × 6–12 săptămâni[b]
Afecțiune autolimitată	1–50	*Afecțiune autolimitată:* Amfotericină B[c] 0,3–0,5 mg/kg/zi × 2–4 săptămâni (doză totală 500 mg) sau ketoconazol 400 mg/zi oral × 3–6 luni poate fi benefic pentru pacienții cu hipoxie severă cauzată de inhalarea unei cantități mari de spori; terapia antifungică nu este utilă, în general, pentru artrită sau pericardită; AINS sau corticosteroizii pot fi utili în unele cazuri
Granuloame mediastinale	1–50	Majoritatea leziunilor dispar spontan; intervenția chirurgicală sau terapia antifungică cu amfotericină B 40–50 mg/zi × 2–3 săptămâni sau itraconazol 400 mg/zi oral × 6–12 luni poate fi benefică în cazurile severe; afecțiunile ușoare până la moderate pot fi tratate cu itraconazol 6–12 luni
Afecțiuni pulmonare difuze moderat-severe până la severe		Amfotericină B lipofilă 3–5 mg/kg/zi urmată de itraconazol 200 mg de 2 ori/zi pentru 3 zile, apoi de 2 ori/zi pentru un total de 12 săptămâni de tratament; alternativ, la pacienții cu risc scăzut de nefrotoxicitate, poate fi utilizată amfotericină B deoxicolat 0,7–1 mg/kg/zi; metilprednisolonă (0,5–1 mg/kg/zi iv.) în primele 1–2 săptămâni de terapie antifungică se recomandă pacienților care dezvoltă complicații respiratorii, precum hipoxemie sau detresă respiratorie marcată
Afecțiuni inflamatorii/fibrotice	0,02	*Mediastinită fibrozantă:* Beneficiul terapiei antifungice (itraconazol 200 mg de 2 ori/zi × 3 luni) este controversat, dar ar trebui luat în considerare, în special la pacienții cu VSH crescut sau titru CF ≤1:32; intervenția chirurgicală poate fi benefică dacă afecțiunea este descoperită în stadiu incipient; stadiile avansate pot fi refractare la tratament *Afecțiuni asemănătoare sarcoidozelor:* AINS sau corticosteroizii[d] pot fi utili pentru unii pacienți *Pericardită:* Afecțiune severă: corticosteroizi 1 mg/kg/zi sau procedură de drenaj pericardic

(continuare)

TABEL 38–1 Manifestările clinice și terapia histoplasmozei (*continuare*)

Tipul afecțiunii și manifestările clinice generale	Frecvența aproximativă (%)[a]	Terapie/Observații
Histoplasmoză pulmonară cavitară cronică	0,05	Terapia antifungică este recomandată, în general, tuturor pacienților pentru evitarea distrugerii țesutului pulmonar și reducerea mortalității *Afecțiune ușoară-moderată:* Itraconazol 200 mg de 3 ori/zi pentru 3 zile, apoi o dată sau de 2 ori/zi cel puțin un an; unii medici recomandă terapia pentru 18–24 de luni din cauza ratei crescute de recidivă; determinarea concentrațiilor plasmatice ale itraconazolului ar trebui să se realizeze după administrarea medicamentului timp de 2 săptămâni *Afecțiune severă:* Amfotericină B 0,7 mg/kg/zi cu o doză minimă totală de 25–35 mg/kg este eficientă în 59%–100% dintre cazuri și trebuie utilizată la pacienții care necesită spitalizare sau la cei care nu pot fi tratați cu itraconazol din cauza interacțiunilor medicamentoase, alergiilor, incapacității de absorbție sau absenței răspunsului terapeutic după o perioadă de tratament cu itraconazol de minimum 12 săptămâni
Endocardită produsă de Histoplasma		Se recomandă amfotericină B (formulările lipidice sunt preferate datorită toxicității renale mai reduse) și înlocuirea valvei; dacă valva nu poate fi înlocuită, se recomandă tratament cu itraconazol pe toată durata vieții
Histoplasmoză SNC		Amfotericina B trebuie utilizată ca terapie inițială (formulări lipidice 5 mg/kg/zi, pentru o doză totală de 175 mg/kg sunt preferate datorită toxicității renale mai reduse) pentru 4–6 săptămâni, urmată de un azol oral (fluconazol sau itraconazol 200 mg de 2 sau 3 ori/zi) pentru cel puțin un an; unii pacienți pot necesita tratament pentru toată durata vieții; răspunsul la terapie trebuie monitorizat prin puncții lombare repetate pentru evaluarea nivelului antigenului Histoplasma, leucocitelor și titrului anticorpilor CF; ar trebui să se determine concentrațiile plasmatice ale itraconazolului pentru confirmarea expunerii adecvate la medicament
Pacienți imuncompromiși		
Histoplasmoză diseminată	0,02–0,05	*Histoplasmoză diseminată:* Mortalitatea la pacienții netratați este 83%–93%; recidivă 5%–23% la pacienții care nu au SIDA; tratamentul este recomandat pentru toți pacienții
Acută (Infantilă)		*Pacienții imunocompetenți:* Ketoconazol 400 mg/zi oral × 6–12 luni sau amfotericină B 35 mg/kg iv. pentru 3–4 luni

(*continuare*)

TABEL 38-1 Manifestările clinice și terapia histoplasmozei (*continuare*)

Tipul afecțiunii și manifestările clinice generale	Frecvența aproximativă (%)[a]	Terapie/Observații
Subacută		*Pacienți imunocompromiși (non-SIDA), endocardită sau afecțiune SNC:* Amfotericină B >35 mg/kg pe durata a 3 luni urmată de fluconazol sau itraconazol 200 mg oral de 2 ori/zi × 12 luni
Histoplasmoză progresivă (pacienți imunocompetenți și pacienți imunocompromiși fără SIDA)		*Moderat-severă și severă:* Amfotericină B lipozomală (3 mg/kg zilnic), complex lipidic cu amfotericină B (LCAB, 5 mg/kg zilnic) sau amfotericină B deoxicolat (0,7–1 mg/kg zilnic) pentru 1–2 săptămâni, urmată de itraconazol (200 mg de 2 ori/zi, cel puțin 12 luni) *Ușoară spre moderată:* Itraconazol (200 mg de 2 ori/zi, cel puțin 12 luni)
Afecțiune progresivă la pacienții cu SIDA	25–50[e]	Amfotericină B 15–30 mg/kg (1–2 g pentru 4–10 săptămâni)[f] sau itraconazol 200 mg de 3 ori/zi, pentru 3 zile, apoi de 2 ori/zi timp de 12 săptămâni, urmat de tratament cu itraconazol 200–400 mg oral zilnic pentru toată durata vieții; deși pacienții cu profilaxie secundară (terapie cronică de întreținere) ar putea prezenta un risc scăzut de recurență a micozei sistemice dacă numărul limfocitelor T CD4+ crește la >100 celule/μl (>0,1 × 10^9/l) ca răspuns la terapia HAART, numărul pacienților care au fost evaluați este insuficient pentru a garanta recomandarea de întrerupere a tratamentului profilactic

(SIDA, sindromul imunodeficienței umane dobândite; CF, fixarea complementului [*complement fixation*]; VSH, viteza de sedimentare a hematiilor; LCAB, complex lipidic cu amfotericină B; SNC, sistemul nervos central; HAART, terapie antiretrovirală cu activitate ridicată [*highly active antiretroviral therapy*]; AINS, antiinflamatoare nesteroidiene)

[a]Ca procent din totalul pacienților diagnosticați cu histoplasmoză.

[b]Concentrațiile plasmatice ale itraconazolului ar trebui măsurate în timpul celei de-a doua săptămâni de tratament pentru a se asigura atingerea concentrațiilor detectabile. În cazul concentrațiilor sub 1 μg/ml (mg/l; 1,4 μmol/l), este posibil ca doza să nu fie suficientă sau interacțiunile medicamentoase să afecteze absorbția sau să accelereze metabolizarea, necesitând modificarea dozei. Când concentrațiile plasmatice sunt mai mari de 10 μg/ml (mg/l; 14 μmol/l), doza poate fi redusă.

[c]Amfotericină B deoxicolat.

[d]Eficacitatea corticosteroizilor este controversată.

[e]Ca procent din pacienții cu SIDA prezentând histoplasmoză ca manifestare inițială a bolii.

[f]Amfotericină B lipozomală (AmBisome) ar putea fi mai potrivită pentru boala diseminată.

ar trebui administrate până la o doză cumulativă de 15–35 mg/kg (1–2 g), pacienților care necesită spitalizare.

- Răspunsul la terapie ar trebui evaluat pe baza normalizării parametrilor radiologici, serologici și microbiologici, dar și prin îmbunătățirea semnelor și simptomelor infecției.
- După finalizarea terapiei inițiale pentru histoplasmoză se recomandă terapia supresivă pe toată durata vieții, cu azoli orali sau amfotericină B (1–1,5 mg/kg săptămânal sau de două ori pe săptămână), din cauza recurenței frecvente a infecției.
- Ratele de recidivă la pacienții cu SIDA care nu beneficiază de terapie profilactică sunt de 50%-90%.

BLASTOMICOZĂ

• *Blastomicoza nord-americană* este o infecție fungică sistemică cauzată de *Blastomyces dermatitidis.*

Tablou clinic și diagnostic

• Blastomicoza pulmonară acută este, în general, o boală asimptomatică sau autolimitată caracterizată prin febră, frisoane și tuse productivă, purulentă, cu sau fără hemoptizie la indivizii imunocompetenți.

• Blastomicoza pulmonară sporadică poate apărea ca o afecțiune cronică sau subacută cu febră scăzută, transpirații nocturne, pierdere în greutate și o tuse productivă asemănătoare mai curând celei din tuberculoză decât celei din pneumonia bacteriană. Blastomicoza pulmonară cronică se caracterizează prin febră, stare generală alterată, pierdere în greutate, transpirații nocturne, durere toracică și tuse productivă.

• Metoda cea mai simplă și eficientă pentru diagnosticarea blastomicozei este vizualizarea microscopică directă a fungilor mari, multinucleați, cu muguri simpli, în spută sau alte probe biologice respiratorii, ca urmare a digestiei celulelor și resturilor celulare cu hidroxid de potasiu 10%. Examinarea histopatologică a biopsiilor de țesut și a culturii secrețiilor ar trebui efectuate pentru identificarea *B. dermatitidis.*

Tratament

• La pacienții imunocompetenți, blastomicoza pulmonară acută poate fi ușoară și autolimitată și poate să nu necesite tratament. Cu toate acestea, ar trebui luată în considerare tratarea tuturor persoanelor infectate pentru a preveni diseminarea extrapulmonară. Toți pacienții cu pneumonie moderată până la severă, infecții diseminate sau cei imunocompromiși necesită terapie antifungică (**Tabelul 38–2**).

• Unii autori recomandă terapia cu azoli pentru tratamentul afecțiunilor pulmonare autolimitate, în scopul de a preveni boala extrapulmonară tardivă.

• **Itraconazolul**, în doze de 200 până la 400 mg/zi, a demonstrat o eficacitate de 90% ca agent de primă intenție în tratamentul blastomicozelor care nu au potențial letal și al celor fără localizare SNC, precum și o rată de succes a tratamentului de 95% pentru pacienții complianți, care au urmat tratament cel puțin 2 luni.

• Toți pacienții cu blastomicoză diseminată și cei cu afectare extrapulmonară necesită tratament.

COCCIDIOIDOMICOZĂ

• *Coccidioidomicoza* este cauzată de infecția cu *Coccidioides immitis.* Zonele endemice includ teritoriile semiaride din sud-vestul Statelor Unite, din California până în Texas, cunoscute sub denumirea de Zona inferioară a Deșertului Sonora. Coccidioidomicoza cuprinde un spectru de afecțiuni variind de la infecții primare necomplicate ale tractului respirator, care remit spontan, până la infecții pulmonare progresive sau diseminate.

Tablou clinic și diagnostic

• Aproximativ 60% dintre cei infectați sunt asimptomatici sau au simptome nespecifice, care adesea nu se deosebesc de cele ale infecțiilor respiratorii superioare obișnuite, precum febră, tuse, cefalee, durere în gât, mialgii și oboseală. O erupție cutanată ușoară și difuză poate apărea în primele zile ale bolii. Pneumoniei cronice persistente sau coccidioidomicozei pulmonare persistente (afecțiune primară care durează >6 săptămâni) i se adaugă complicații precum hemoptizia, leziunile pulmonare și formarea de cavități sau fistule bronhopleurale.

• Infecția diseminată apare la mai puțin de 1% dintre pacienții infectați. Diseminarea poate apărea la nivelul pielii, ganglionilor limfatici, oaselor, meningelui, splinei, ficatului, rinichilor și glandelor suprarenale. Infectarea SNC apare la aproximativ 16% dintre pacienții cu infecție diseminată.

• Diagnosticul de coccidioidomicoză se pune în general prin identificarea sau recuperarea de *Coccidioides* spp. din probe clinice și detectarea anticorpilor anticoccidioidici specifici în ser sau în alte fluide ale corpului.

Tratament

• Terapia coccidioidomicozelor este dificilă, iar rezultatele sunt imprevizibile. Doar 5% dintre persoanele infectate necesită terapie.

TABEL 38-2 Terapia de elecție

Tipul afecțiunii	Terapia de elecție
Pulmonară[a]	
Afecțiune moderat-severă și severă	Formulare lipidică cu amfotericină B 3–5 mg/kg iv. zilnic sau amfotericină B[b] 0,7–1 mg/kg iv. zilnic (doză totală 1,5–2,5 g) × 1–2 săptămâni sau până la ameliorarea simptomelor, urmată de itraconazol[c,d] 200 mg oral de 3 ori/zi pentru 3 zile, apoi 200 mg de 2 ori/zi, până la 6–12 luni
Afecțiune ușoară spre moderată	Itraconazol[c,d] 200 mg oral de 3 ori/zi pentru 3 zile, apoi 200 mg de 2 ori/zi, până la 6 luni[c]
SNC	*Inducție:* Formulare lipidică cu amfotericină B 3–5 mg/kg iv. zilnic × 4–6 săptămâni, urmată de azol oral ca tratament de consolidare *Consolidare:* Fluconazol[d] 800 mg oral, zilnic sau itraconazol[d] 200 mg de 2 sau 3 ori/zi oral sau voriconazol[d] 200–400 mg oral de 2 ori/zi, pentru ≥12 luni și până la dispariția modificărilor LCR
Diseminată sau extrapulmonară	
Afecțiune moderat-severă și severă	Formulare lipidică cu amfotericină B 3–5 mg/kg iv. zilnic sau amfotericină B[b] 0,7–1 mg/kg iv. zilnic × 1–2 săptămâni sau până la ameliorarea simptomelor, urmată de itraconazol[c,d] 200 mg oral de 3 ori/zi pentru 3 zile, apoi 200 mg de 2 ori/zi × 6–12 luni. Afecțiunea osteoarticulară trebuie tratată 12 luni cu terapie antifungică Majoritatea medicilor preferă trecerea la tratamentul cu itraconazol[d] când starea pacientului se îmbunătățește
Afecțiune ușoară spre moderată	Itraconazol[c,d] 200 mg oral de 3 ori/zi pentru 3 zile, apoi 200 mg o dată sau de 2 ori/zi × ≥12 luni. Afecțiunea osteoarticulară trebuie tratată 12 luni cu terapie antifungică
Pacienți imunocompromiși (inclusiv pacienți cu SIDA, transplant sau cu tratament cronic cu glucocorticoizi)	
Afecțiune acută	Formulare lipidică cu amfotericină B 3–5 mg/kg iv. zilnic sau amfotericină B[b] 0,7–1 mg/kg iv. zilnic × 1–2 săptămâni sau până la ameliorarea simptomelor, apoi se administrează terapie supresivă pentru cel puțin 12 luni
Terapie supresivă	Itraconazol[c,d] 200 mg oral de 3 ori/zi pentru 3 zile, apoi 200 mg de 2 ori/zi pentru o durată totală a tratamentului de cel puțin 12 luni; terapia supresivă pe toată durata vieții cu itraconazol[d] oral 200 mg zilnic poate fi necesară la pacienții cu tratament imunosupresor, care nu poate fi întrerupt, și la cei care prezintă recidive în pofida tratamentului adecvat

(SIDA, sindromul imunodeficienței umane dobândite; iv., intravenos; LCR, lichid cefalorahidian)

[a]La pacienții imunocompetenți, blastomicoza pulmonară acută poate fi ușoară și autolimitată și poate să nu necesite tratament.

[b]Amfotericină B deoxicolat.

[c]Concentrațiile plasmatice ale itraconazolului ar trebui evaluate după cel puțin două săptămâni de tratament, pentru a se asigura existența expunerii adecvate la medicament.

[d]Azolii nu trebuie utilizați pe perioada sarcinii.

- Azolii antifungici, în special fluconazol și itraconazol, au înlocuit amfotericina B ca terapie inițială pentru cele mai multe infecții pulmonare cronice sau diseminate. Antifungicele specifice (și dozele lor uzuale) pentru tratamentul coccidioidomicozelor includ amfotericină B iv. (0,5–1,5 mg/kg/zi), **ketoconazol** (400 mg pe cale orală, zilnic), **fluconazol** iv. sau oral (de obicei 400–800 mg/zi, deși s-au utilizat și doze de până la 1 200 mg/zi, fără complicații) și itraconazol (200–300 mg oral, de două ori pe zi, sub formă de capsule sau soluție). Dacă se administrează itraconazol, determinarea concentrațiilor serice poate fi utilă pentru a stabili dacă biodisponibilitatea orală este adecvată.
- Amfotericina B este, în general, preferată ca terapie inițială la pacienții cu boală progresivă rapidă, în timp ce azolii sunt, în general, preferați la pacienții cu afecțiune subacută sau cronică. Formulările lipidice cu amfotericină B nu au fost intens studiate pentru coccidioidomicoză, dar pot oferi o modalitate de a administra doze mai mari cu o toxicitate mai redusă. Tratamentele în cazul afecțiunilor respiratorii primare (în principal, la pacienți simptomatici) au o durată de 3–6 luni.
- Pacienții cu boală extrapulmonară ar trebui să primească azol oral, 400 mg/zi. Pentru boala meningeală, ar trebui utilizat fluconazol oral 400 mg/zi; totuși, unii clinicieni inițiază tratamentul cu 800 sau 1 000 mg/zi, dozele comparabile de itraconazol fiind de 400 până la 600 mg/zi.

CRIPTOCOCOZĂ

- *Criptococoza* este o infecție micotică sistemică, necontagioasă, cauzată de fungii încapsulați *Cryptococcus neoformans*, omiprezenți în sol.

Tablou clinic și diagnostic

- La om, criptococoza primară apare aproape întotdeauna la nivelul plămânilor. Infecțiile simptomatice se manifestă, de obicei, prin tuse, raluri și dificultăți de respirație care, în general, remit spontan.
- Afecțiunea poate rămâne localizată pulmonar sau poate disemina la alte țesuturi, în special la nivel SNC, dar și cutanat.
- La pacienții care nu suferă de SIDA, simptomele meningitei criptococice sunt nespecifice. În general, se observă cefalee, febră, greață, vărsături, modificări de dispoziție și redoarea cefei. La pacienții cu SIDA, febra și cefaleea sunt obișnuite, dar meningismul și fotofobia sunt mult mai puțin frecvente comparativ cu pacienții fără SIDA.
- Examenul lichidului cefalorahidian la pacienții cu meningită criptococică evidențiază, în general, presiune de deschidere crescută, pleocitoză LCR (de obicei, limfocite), leucocitoză, scăderea concentrației glucozei, creșterea proteinelor și antigen criptococic pozitiv.
- Antigenii *C. neoformans* pot fi detectați prin aglutinare cu latex. *C. neoformans* poate fi identificat la aproximativ 60% dintre pacienți pe frotiu din LCR cu cerneală de India și prin culturi la peste 96% dintre pacienți.

Tratament

- Tratamentul criptococozei este detaliat în **Tabelul 38–3**. Pentru indivizii asimptomatici, imunocompetenți, cu afecțiune pulmonară izolată și fără evidență de afectare a SNC, este necesară o monitorizare atentă. În caz de infecție simptomatică, este necesar tratament cu **fluconazol** timp de 6–12 luni.
- **Amfotericina B** pe cale intratecală nu este recomandată pentru tratamentul meningitei criptococice, cu excepția pacienților în stare gravă sau a celor cu afecțiune recurentă sau progresivă, în ciuda tratamentului agresiv cu amfotericină B iv. Doza de amfotericină B utilizată este, de obicei, 0,5 mg de două sau trei ori pe săptămână, administrată pe cale intratecală la nivel lombar, suboccipital sau intraventricular (printr-un rezervor Ommaya).
- **Amfotericina B** cu **flucitozină** este terapia inițială de elecție pentru tratamentul meningitei criptococice acute la pacienții cu SIDA. Majoritatea medicilor inițiază terapia cu amfotericină B, în doză de 0,7–1 mg/kg/zi iv. (cu flucitozină, 100 mg/kg/zi). După 2 săptămâni, terapia de consolidare cu **fluconazol** 400 mg/zi oral poate fi administrată timp de 8 săptămâni sau până la negativarea culturilor din LCR.
- Recidiva meningitei cu *C. neoformans* apare la aproximativ 50% dintre pacienții cu SIDA după terminarea terapiei primare. Pacienții infectați cu HIV, care necesită terapie cronică supresivă a meningitei criptococice, pot primi terapie supresivă cronică cu **fluconazol** (200 mg zilnic).

TABEL 38–3 Terapia criptococozei[a,b]

Tipul afecțiunii și manifestările clinice comune	Terapie/Observații
Pacienți imunocompetenți (neinfectați cu HIV, fără transplant)	
Meningoencefalită *fără* complicații neurologice, la pacienții ale căror culturi din LCR sunt negative după 2 săptămâni de tratament	*Inducție:* Amfotericină B[c] iv. 0,7–1 mg/kg/zi *plus* flucitozină 100 mg/kg/zi oral, divizat în patru prize × ≥4 săptămâni Amfotericina B iv. poate fi înlocuită cu o formulare lipidică în al doilea interval de două săptămâni
Toate regimurile vor fi urmate de tratament supresiv	*Consolidare:* Fluconazol 400–800 mg oral, zilnic × 8 săptămâni *Întreținere:* Fluconazol 200 mg oral, zilnic × 6–12 luni
Meningoencefalită *cu* complicații neurologice	*Inducție:* Tratament similar celui pentru pacienții fără complicații neurologice, însă trebuie luată în considerare prelungirea tratamentului inițial până la 6 săptămâni. O formulare lipidică cu amfotericină B poate fi administrată pentru ultimele 4 săptămâni ale perioadei de inducție prelungită *Întreținere:* Fluconazol 400 mg oral, zilnic × 8 săptămâni
Afecțiune pulmonară ușoară - moderată (fără afectare meningeală)	Fluconazol 400 mg oral, zilnic × 6–12 luni
Criptococoză pulmonară severă	*Tratament similar celui din meningoencefalită × 12 luni*
Criptococemie (fără afectare meningeală, fără afectare pulmonară)	*Tratament similar celui din meningoencefalită × 12 luni*
Pacienți imunocompromiși	
Criptococoză pulmonară severă	*Tratament similar celui din meningoencefalită × 12 luni*
Pacienți infectați cu HIV	
Terapie de primă intenție; de inducție și de consolidare[g]	*Regim terapeutic preferat:* *Inducție:* Amfotericină B[d] iv. 0,7–1 mg/kg iv. zilnic plus flucitozină 100 mg/kg/zi oral, divizat în patru prize, pentru ≥2 săptămâni
Toate regimurile vor fi urmate de tratament supresiv	*Consolidare:* Fluconazol 400 mg [6 mg/kg] oral, zilnic × ≥8 săptămâni Amfotericina B lipozomală 3–4 mg/kg iv. zilnic sau complexul lipidic cu amfotericină B (CLAB) 5 mg/kg iv. zilnic, pentru ≥2 săptămâni, pot fi înlocuite cu amfotericină B[d] în cazul pacienților la risc sau cu disfuncție renală *Tratamente alternative, în ordinea preferinței:* Amfotericină B[d] iv. 0,7–1 mg/kg iv. zilnic × 4–6 săptămâni *sau* amfotericină B lipozomală 3–4 mg/kg iv. zilnic[i] × 4–6 săptămâni sau CLAB 5 mg/kg iv. zilnic × 4–6 săptămâni *sau* Amfotericină B[d] iv. 0,7 mg/kg iv. zilnic *plus* fluconazol 800 mg (12 mg/kg) oral zilnic × 2 săptămâni, urmate de fluconazol 800 mg (12 mg/kg) oral zilnic × ≥8 săptămâni *sau* Fluconazol ≥800 mg (se preferă 1200 mg/zi) oral, zilnic, *plus* flucitozină 100 mg/kg/zi oral, divizat în patru prize × 6 săptămâni

(continuare)

TABEL 38–3 Terapia criptococozei[a,b] (*continuare*)

Tipul afecțiunii și manifestările clinice comune	Terapie/Observații
	sau Fluconazol 800–1200 mg/zi oral, zilnic, × 10–12 săptămâni (dozele ≥1200 mg/zi se preferă atunci când fluconazolul se utilizează în monoterapie)[e] *sau* Itraconazol 200 mg oral de 2 ori/zi × 10–12 săptămâni (utilizarea itraconazolului, care realizează concentrații minime ale substanței active în LCR, este nerecomandată)[i]
Tratament supresiv/de întreținere[h]	Preferat: Fluconazol 200 mg oral, zilnic × ≥1 an *sau* Itraconazol[i] 200 mg oral de 2 ori/zi × ≥1 an *sau* Amfotericină B[j] iv. 1 mg/kg săptămânal × ≥1 an
Pacienți cu transplant de organ	
Afecțiune non-SNC ușoară-moderată sau simptomatologie ușoară spre moderată fără infiltrat pulmonar difuz	Fluconazol 400 mg (6 mg/kg) oral, zilnic × 6–12 luni
Afecțiune SNC, moderat-severă sau severă, boală diseminată fără afectare SNC sau boală pulmonară severă fără evidențe de afectare extrapulmonară sau diseminare	*Inducție:* Amfotericină B lipozomală 3–4 mg/kg iv. zilnic[f] sau LCAB 5 mg/kg iv. zilnic plus flucitozină 100 mg/kg/zi oral, divizat în patru prize × ≥2 săptămâni Dacă terapia de inducție nu include flucitozină, se ia în considerare administrarea unei formulări lipidice cu amfotericină B pentru ≥4–6 săptămâni. Se ia în considerare utilizarea unei formulări lipidice cu amfotericină B (6 mg/kg iv. zilnic) la pacienții cu încărcătură fungică ridicată sau cu recidivă a bolii *Consolidare:* Fluconazol 400–800 mg (6–12 mg/kg)/zi, oral, pentru 8 săptămâni *Întreținere:* Fluconazol 200–400 mg/zi, oral, pentru 6–12 luni

(HIV, virusul imunodeficienței umane [*human immunodeficiency virus*]; iv., intravenos)

[a]Când sunt prezentate mai multe regimuri terapeutice, ordinea este cea a preferinței.

[b]A se consulta textul pentru definițiile terapiei de inducție, de consolidare, supresive/de întreținere și profilactice.

[c]Amfotericină B deoxicolat.

[d]La pacienții cu afectare renală semnificativă, formulările lipidice cu amfotericină B pot fi înlocuite cu amfotericină B deoxicolat în tratamentul de inducție.

[e]Sau până când culturile din lichidul cefalorahidian (LCR) devin negative.

[f]Amfotericina B lipozomală a fost administrată în condiții de siguranță până la 6 mg/kg zilnic; poate fi luată în considerare în caz de eșec al tratamentului sau la pacienții cu încărcătură fungică ridicată.

[g]Se inițiază tratamentul HAART la 2–10 săptămâni de la inițierea terapiei antifungice.

[h]Se ia în considerare întreruperea terapiei supresive pe durata tratamentului HAART la pacienții cu numărul celulelor CD4 ≥100 celule/μl (≥0,1 × 10^9/l) și niveluri ale ARN-ului HIV nedetectabile sau foarte reduse pe o perioadă ≥3 luni (și la care terapia antifungică a fost administrată minimum 12 luni). Se ia în considerare reluarea terapiei de întreținere dacă numărul celulelor CD4 scade <100 celule/μl (<0,1 × 10^9/l).

[i]Este puternic recomandată monitorizarea concentrațiilor plasmatice medicamentoase.

[j]Utilizarea nu este recomandată, exceptând cazul pacienților cu intoleranță la azoli; are eficacitatea mai redusă decât azolii și prezintă risc de infecție asociată administrării pe cateter iv.

INFECȚII CU CANDIDA

- Opt specii de *Candida* sunt considerate patogeni importanți din punct de vedere clinic pentru infecțiile la om: *C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei, C. stellatoidea, C. guilliermondii, C. lusitaniae* și *C. glabrata.*

Candidoză hematogenă

- Diseminarea *C. albicans* poate determina infecție la nivelul unuia sau mai multor organe, în special la nivelul rinichilor, creierului, miocardului, tegumentelor, ochilor, oaselor și articulațiilor.
- Infecția cu *Candida* este dobândită, în general, pe cale gastrointestinală (GI), deși infecția se poate face și prin intermediul cateterelor intravenoase. Pacienții imunosupresați, inclusiv cei cu afecțiuni maligne limforeticulare sau hematologice, diabet, boli autoimune sau cei aflați sub tratament imunosupresiv cu corticosteroizi în doze mari, imunosupresoare, agenți antineoplazici sau agenți antimicrobieni cu spectru larg prezintă un risc crescut de infecții fungice invazive. Factorii de risc majori sunt reprezentați de folosirea cateterelor venoase centrale, alimentația parenterală totală, politerapia antibiotică, intervențiile chirurgicale și arsurile extinse, insuficiența renală și hemodializa, ventilația mecanică și colonizarea anterioară cu fungi.
- Tratamentul candidozei este prezentat în **Tabelul 38–4**.

INFECȚII CU *ASPERGILLUS*

- *Aspergillus fumigatus* este cel mai frecvent întâlnit patogen, urmat de *Aspergillus flavus.*
- Aspergiloza invazivă afectează, de regulă, pacienții imunocompromiși, pe cei cu leucemie mieloidă acută precum și pe cei cu transplant de celule stem hematopoietice alogene expuși la neutropenie prelungită (mai mult de 10 zile). Aspergiloza apare, în general, prin inhalarea conidiilor din aer, care sunt suficient de mici (2,5–3 mm) pentru a ajunge în alveole sau în sinusurile paranazale.
- Infecțiile superficiale sau locale invazive ale urechii, pielii sau extremităților pot fi adesea tratate prin terapie antifungică locală.

Aspergiloză bronhopulmonară alergică

- Manifestările alergice ale infecției cu *Aspergillus* variază ca severitate, de la forme ușoare de astm bronșic la aspergiloză bronhopulmonară alergică caracterizată prin astm bronșic sever cu wheezing, febră, stare generală alterată, pierdere în greutate, durere toracică și tuse productivă, cu prezența sputei sangvinolente.
- Terapia are ca scop minimizarea cantității de material antigenic eliberat în arborele traheo-bronșic.
- Terapia antifungică nu este, în general, indicată în tratamentul manifestărilor alergice ale aspergilozei, deși la unii pacienți a fost posibilă reducerea dozei de glucocorticoizi după tratamentul cu itraconazol.

Aspergiloame

- La pacienții imunocompetenți, infecțiile cu *Aspergillus* ale sinusurilor apar cel mai frecvent sub forma unei colonizări saprofite (aspergiloame sau „bile de ciuperci") ale țesutului sinusal afectat anterior. Tratamentul constă în eliminarea aspergilomului. Terapia cu glucocorticoizi și cea chirurgicală sunt, în general, eficace.
- Deși amfotericina B iv. nu este, în general, utilă pentru eradicarea aspergiloamelor, instilarea intracavitară a amfotericinei B a fost utilizată cu succes la un număr redus de pacienți. De regulă, hemoptizia încetează atunci când aspergilomul este eradicat.

Aspergiloză invazivă

- Pacienții prezintă deseori semne și simptome clasice de embolie pulmonară acută: dureri toracice pleurale, febră, hemoptizie, pe radiografiile toracice apar fricțiune pleurală și infiltrat pulmonar bazal.
- Prezența *Aspergillus* pe culturi repetate și examinarea microscopică a țesuturilor oferă diagnosticul cel mai ferm.
- La pacienții imunocompromiși, aspergiloza se caracterizează prin diseminare vasculară, care duce la tromboză, infarct și necroză tisulară.

TABEL 38–4 Terapia antifungică a candidozei invazive

Tipul afecțiunii și manifestările clinice comune	Terapie/Observații
Profilaxia candidemiei	
Pacienți fără neutropenie[a]	Nu se recomandă, cu excepția pacienților grav bolnavi/cu risc crescut, la care ar trebui utilizat fluconazol iv./oral 400 mg zilnic (a se vedea textul)
Pacienți cu neutropenie[a]	Durata optimă a terapiei nu este clară, dar perioada minimă ar trebui să acopere perioada de risc pentru neutropenie: fluconazol iv./oral 400 mg zilnic *sau* itraconazol soluție 2,5 mg/kg la 12 ore, oral *sau* micafungin 50 mg (1 mg/kg la pacienții sub 50 kg) iv. zilnic
Transplant de organ solid, transplant hepatic	*Pacienți cu doi sau mai mulți factori de risc majori*[b]: Amfotericină B iv. 10–20 mg zilnic sau amfotericină B lipozomală (AmBisome) 1 mg/kg/zi sau fluconazol 400 mg oral, zilnic
Terapie antifungică empirică (prezumtivă)	
Suspiciune de candidoză diseminată, la pacienți febrili fără neutropenie	Nu se recomandă; informațiile care să permită definirea categoriilor de pacienți care se încadrează pentru terapie sunt deficitare (a se vedea textul)
Terapie antifungică inițială (candidemie documentată cu specii necunoscute de Candida)	
Pacienți neutropenici, cu febră prelungită după 4–6 zile de tratament antibacterian empiric	*Durata tratamentului:* până la dispariția neutropeniei. Echinocandinele[d] reprezintă o alternativă rezonabilă; voriconazolul poate fi utilizat în anumite situații (a se vedea textul)
Pacienți în stare mai puțin gravă, fără expunere recentă la azoli	Echinocandine[d] sau fluconazol (doză de încărcare de 800 mg [12 mg/kg], apoi 400 mg [6 mg/kg] zilnic)
Terapie antifungică adițională	Voriconazol
Terapia antifungică a candidemiei documentate și a candidozei hematogene diseminate acute cu specii necunoscute	
Pacienți imunocompetenți[c]	*Durata tratamentului:* 2 săptămâni după ultima cultură pozitivă din sânge și dispariția semnelor și a simptomelor infecției *Îndepărtarea cateterelor venoase centrale existente atunci când este posibil, plus fluconazol (doză de încărcare de 800 mg [12 mg/kg], apoi 400 mg [6 mg/kg] zilnic) sau echinocandine*[d]
Pacienți cu afecțiune moderat-severă sau severă, cu expunere recentă la azoli sau care prezintă risc înalt de infecție cu *C. glabrata* sau *C. krusei*	Echinocandine[d] Tranziția de la echinocandine la fluconazol este recomandată pentru pacienții stabili din punct de vedere clinic și ale căror izolate (de ex., *C. albicans*) sunt, probabil, sensibile la fluconazol
Pacienți cu afecțiune mai puțin gravă, fără expunere recentă la azoli	Fluconazol

(*continuare*)

TABEL 38-4 Terapia antifungică a candidozei invazive (*continuare*)

Tipul afecțiunii și manifestările clinice comune	Terapie/Observații
Terapia antifungică pentru patogeni specifici	
C. albicans, *C. tropicalis*, și *C. parapsilosis*	Fluconazol iv./oral 6 mg/kg/zi sau echinocandine[d] sau amfotericină B iv. 0,7 mg/kg/zi plus fluconazol iv./oral 800 mg/zi; amfotericină B deoxicolat 0,5–1 mg/kg zilnic sau o formulare lipidică cu amfotericină B (3–5 mg/kg zilnic) este alternativa pentru pacienții care nu tolerează alte antifungice; tranziția de la amfotericina B deoxicolat sau de la o formulare lipidică cu amfotericină B la fluconazol este recomandată pentru pacienții stabili clinic și ale căror izolate sunt, probabil, susceptibile la fluconazol (de ex., *C. albicans*); voriconazolul (400 mg [6 mg/kg] de 2 ori/zi × 2 doze, apoi 200 mg [3 mg/kg] de 2 ori/zi) este eficient, dar oferă puține avantaje comparativ cu fluconazolul; poate fi utilizat ca terapie orală de treapta a doua în anumite cazuri determinate de *C. krusei* sau *C. glabrata* sensibile la voriconazol *Pacienții care nu tolerează alte terapii sau cazuri refractare la tratamente*[e]: Complex lipidic cu amfotericină B iv. 5 mg/kg/zi Amfotericină B lipozomală iv. 3–5 mg/kg/zi Amfotericină B dispersie coloidală iv. 2–6 mg/kg/zi
C. krusei	Amfotericină B iv. ≤1 mg/kg/zi sau echinocandine[d]
C. lusitaniae	Fluconazol iv./oral 6 mg/kg/zi
C. glabrata	Echinocandine[d] (tranziția la tratamentul cu fluconazol sau voriconazol nu este recomandată fără confirmarea prezenței susceptibilității izolatelor)
Pacienți cu neutropenie[f]	*Durata tratamentului:* până la dispariția neutropeniei *Îndepărtarea cateterelor venoase centrale existente atunci când este posibil, plus:* Amfotericină B iv. 0,7–1 mg/kg/zi (doză totală 0,5–1 g) *sau la pacienții la care tratamentul tradițional cu amfotericină B a eșuat:* formulare lipidică cu amfotericină B iv. 3–5 mg/kg/zi
Candidoză cronică diseminată (candidoză hepatosplenică)	*Durata tratamentului:* până la calcificarea sau dispariția leziunilor *Pacienți stabili:* fluconazol iv./oral 6 mg/kg/zi *Pacienți refractari sau cu afecțiune acută:* amfotericină B iv. 0,6–0,7 mg/kg/zi

(*continuare*)

TABEL 38–4 Terapia antifungică a candidozei invazive (*continuare*)

Tipul afecțiunii și manifestările clinice comune	Terapie/Observații
Candidoza urinară	*Afecțiune asimptomatică:* în general, tratamentul nu este necesar *Pacienți simptomatici sau la risc înalt*[a]: îndepărtarea instrumentelor din tractul urinar, a stenturilor și a cateterelor Foley, plus tratament 7–14 zile cu fluconazol 200 mg oral, zilnic sau amfotericină B iv. 0,3–1 mg/kg/zi

[a]Pacienții cu risc semnificativ de candidoze invazive sunt cei tratați cu chimioterapie standard pentru leucemie acută mielogenă, transplant de măduvă osoasă alogenă sau transplant autolog de măduvă osoasă cu risc înalt. Totuși, în cazul acestor categorii de pacienți, protocoalele de transplant de măduvă osoasă sau de chimioterapie nu prezintă risc echivalent; ca urmare, ar trebui folosită experiența locală pentru a determina relevanța profilaxiei.

[b]Factorii de risc includ retransplantarea, creatinina mai mare de 2 mg/dl (177 µmol/l), coledocojejunostomia, utilizarea intraoperatorie a 40 de unități sau mai mult de derivate de sânge și colonizarea fungică apărută în primele 3 zile după transplant.

[c]Terapia este, în general, aceeași pentru pacienții cu sau fără SIDA, cu excepțiile menționate, și ar trebui continuată pentru încă 2 săptămâni de la ultima cultură pozitivă din sânge și dispariția semnelor și a simptomelor infecției. Toți pacienții ar trebui supuși unui examen oftalmologic. Amfotericina B poate fi înlocuită cu fluconazol (iv. sau oral) până la finalizarea tratamentului. Testarea susceptibilității izolatului, complementară identificării speciei de fungi, este utilă pentru selecția terapiei, deoarece poate contribui la depistarea izolatelor cu probabilitate mică de a răspunde la tratamentul cu fluconazol sau amfotericină B. Cu toate acestea, în majoritatea instituțiilor testarea nu este disponibilă.

[d]Echinocandine = caspofungină 70 mg doză de încărcare, apoi 50 mg iv. zilnic, doză de întreținere, sau micafungin 100 mg zilnic sau anidulafungin 200 mg doză de încărcare, apoi 100 mg zilnic doză de întreținere.

[e]Adesea considerată eșec al dozelor de amfotericină B ≥500 mg, insuficiență renală inițială (creatinină ≥2,5 mg/dl [≥221 µmol/l sau clearance-ul creatininei <25 ml/min [<0,42 ml/s]), o creștere semnificativă a creatininemiei (la 2,5 mg/dl [221 µmol/l] la adulți sau 1,5 mg/dl [133 µmol/l] la copii) sau toxicitate severă acută, asociată administrării.

[f]Pacienții neutropenici la momentul dezvoltării candidemiei ar trebui tratați cu citokine recombinante (factor de stimulare a coloniilor granulocitelor sau factor de stimulare a coloniilor granulocitelor și monocitelor), care accelerează recuperarea din neutropenie.

[g]Între pacienții cu risc înalt de diseminare pot fi incluși cei neutropenici, sugarii cu greutate mică la naștere, pacienții cu alografe renale și cei care vor fi supuși intervențiilor urologice.

Tratament

- Voriconazol este medicamentul de elecție pentru terapia primară la majoritatea pacienților cu aspergiloză, deoarece îmbunătățește supraviețuirea și prezintă efecte adverse reduse.
- La pacienții care nu pot tolera voriconazolul, se poate utiliza amfotericină B. Se recomandă, în general, dozele maxime (1–1,5 mg/kg/zi), răspunsul la tratament fiind evaluat prin reducerea febrei și dispariția modificărilor radiologice. Formulările lipidice pot fi utilizate ca terapie inițială la pacienții cu funcție renală redusă sau la cei care utilizează alte medicamente nefrotoxice. Durata optimă a tratamentului nu a fost determinată.
- **Caspofungina** este indicată în tratamentul aspergilozelor invazive în cazurile refractare la tratament sau în cazul pacienților care nu tolerează alte terapii, cum ar fi amfotericina B.
- Utilizarea terapiei antifungice profilactice pentru a preveni infecția primară sau reactivarea aspergilozei în cursul ciclurilor consecutive de chimioterapie este controversată.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 121, „Invasive Fungal Infections", autor Peggy L. Carver, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 39

Infecțiile gastrointestinale

- *Infecțiile gastrointestinale* (GI) sunt printre cele mai întâlnite cauze de morbiditate și mortalitate la nivel mondial. În etiologia acestora sunt implicate, în principal, virusuri, iar în unele cazuri bacterii sau alte microorganisme. În țările subdezvoltate și în cele aflate în curs de dezvoltare, gastroenterita acută cu diaree este principala cauză de deces în rândul sugarilor și al copiilor până la 5 ani. În Statele Unite ale Americii se înregistrează anual 179 de milioane de episoade de gastroenterită acută, cauzând peste 600 000 de internări și peste 5 000 de decese.
- Măsurile de sănătate publică ce vizează igiena instalațiilor de epurare și a rețelei de alimentare cu apă, precum și controlul calității produselor alimentare comerciale sunt importante pentru controlul majorității cazurilor de infecții intestinale. Atât manipularea, cât și modalitățile de pregătire a alimentelor, cu respectarea strictă a condițiilor de igienă, reduc substanțial incidența infecțiilor intestinale.

TERAPIA DE REHIDRATARE, ANTIPROPULSIVĂ, PROBIOTICĂ

- Tratamentul deshidratării include: rehidratarea, înlocuirea pierderilor și continuarea alimentării normale. Terapia de substituție cu fluide reprezintă baza tratamentului diareii, indiferent de etiologie.
- Evaluarea inițială a pierderilor volemice este esențială pentru rehidratare. Scăderea în greutate este cel mai sigur mijloc de a determina gradul de pierdere a fluidelor. Semnele clinice, cum ar fi: modificări ale elasticității pielii, ochi înfundați în orbite, membrane și mucoase uscate, lipsa lacrimilor, oligurie, afectarea gândirii și modificări ale semnelor vitale, pot fi utile pentru determinarea severității deshidratării (**Tabelul 39–1**).
- Componentele esențiale ale soluției pentru rehidratare orală (SRO) sunt: glucoză, clorură de sodiu, clorură de potasiu și apă (**Tabelul 39–2**). SRO trebuie administrată frecvent în cantități mici (5 ml la intervale de 2–3 min) cu o linguriță sau cu o seringă pentru administrare orală.
- Pacienții cu deshidratare severă ar trebui, inițial, resuscitați cu soluție Ringer lactat sau soluție salină 0,9%, administrate intravenos (iv.). Recomandările privind terapia de rehidratare, în funcție de gradul de deshidratare, și de înlocuire a pierderilor curente sunt prezentate în **Tabelul 39–1**.
- Este recomandată realimentarea precoce, în măsura în care este tolerată. O alimentație corespunzătoare vârstei poate fi reluată imediat ce este corectată deshidratarea. Realimentarea precoce scurtează durata diareii. Inițial, pot fi adăugate mâncăruri ușor de digerat, cum sunt bananele, sucul de mere și cerealele, în măsura în care sunt tolerate. Alimentele bogate în fibre, sodiu și zahăr ar trebui evitate.
- Medicamentele antipropulsive sau inhibitoare ale peristaltismului, ca **difenoxilatul** și **loperamida**, oferă o ameliorare simptomatică la pacienții cu diaree apoasă, prin reducerea numărului de scaune. Antipropulsivele sunt contraindicate în cazul pacienților care prezintă diaree dizenteriformă cauzată de bacterii producătoare de toxine (de ex., *Escherichia coli* enterohemoragică, [*enterohemorrhagic Escherichia coli* – EHEC], colită pseudomembranoasă și shigeloză).
- Studiile individuale asupra probioticelor nu au evidențiat beneficii semnificative, iar rezultatele meta-analizelor sunt contradictorii. Probioticele nu ar trebui recomandate în profilaxia sau tratamentul inițial al diareii asociate antibioticelor.

INFECȚII BACTERIENE

- Antibioterapia este recomandată în cazurile severe de diaree, diareea călătorului moderată-severă, în majoritatea cazurilor de diaree dizenteriformă febrilă și în cea bacteriană, dovedită pe baza culturilor. În majoritatea cazurilor de diaree ușoară, tratamentul antibiotic nu este esențial, iar tratamentul empiric în infecțiile GI acute poate duce la administrare inutilă de antibiotic. Antibioticele care pot fi utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene sunt prezentate în **Tabelul 39–3.**
- Cei mai întâlniți patogeni responsabili pentru diareea apoasă, în Statele Unite, sunt norovirusul și *E. coli* enterotoxigenă (*enterotoxigenic Escherichia coli* – ETEC), în timp ce în producerea

TABEL 39–1 Evaluarea clinică a gradului de deshidratare la copii, pe baza procentului de pierdere în greutate[a]

Variabile	Deshidratare minimă sau fără deshidratare (pierdere în greutate <3%)	Deshidratare ușoară-moderată (pierdere în greutate 3–9%)	Deshidratare severă (pierdere în greutate ≥10 %)
Tensiune arterială	Normală	Normală	Normală spre scăzută
Puls	Normal	Normal sau ușor scăzut	Slab, abia simțit sau imperceptibil
Frecvență cardiacă	Normală	Normală spre crescută	Crescută (bradicardie, în cazurile severe)
Respirație	Normală	Normală spre accelerată	Profundă
Status mental	Normal	Normal spre prostrație	Apatic, letargic sau comatos
Ochi	Normali	Înfundați în orbite/ scăderea secreției lacrimale	Adânc înfundați în orbite/ absența lacrimilor
Mucoasă bucală și linguală	Umedă	Uscată	Foarte uscată
Sete	Normală	Dornic să bea	Bea puțin; prea letargic ca să bea
Pliu cutanat	Normal	Revenire în <2 secunde	Revenire în >2 secunde
Extremități	Calde, reumplere capilară normală	Reci, reumplere capilară prelungită	Reci, marmorate, cianotice, reumplere capilară prelungită
Debit urinar	Normal spre scăzut	Scăzut	Minim
Terapie de hidratare	Nu este necesară	SRO 50–100 ml/kg pe parcursul a 3–4 ore	Soluție Ringer lactat sau salină 0,9%, 20 ml/kg iv. pe parcursul a 15–30 de minute, până la îmbunătățirea statusului mental sau a perfuziei tisulare Se continuă cu glucoză 5%/ clorură de sodiu 0,45% iv. la rate de întreținere crescute sau SRO 100 ml/kg pe parcursul a 4 ore
Înlocuirea pierderilor curente	Pentru fiecare scaun diareic sau vărsătură: <10 kg greutate corporală: 60–120 ml SRO >10 kg greutate corporală: 120–240 ml SRO	Similar ca în cazul deshidratării minime	În cazul în care pacientul nu tolerează SRO, se administrează prin sondă nazogastrică sau se administrează iv. glucoză 5%/ 0,45% clorură de sodiu cu 20 mEq/l (20 mmol/l) clorură de potasiu

(SRO, soluție de rehidratare orală)

[a]Valorile procentuale sunt variabile pentru diferiți autori; sunt esențiale statusul hemodinamic și al perfuziei tisulare; când gradul de deshidratare e incert, se recomandă terapia pentru categoria mai severă.

TABEL 39–2 Comparație între soluțiile uzuale utilizate pentru rehidratare orală și întreținere

Produs	Na (mEq/l)[b]	K (mEq/l)[b]	Bază (mEq/l)	Carbohidrați (mmol/l)	Osmolaritate (mOsm/l)
OMS/UNICEF (2002)	75	20	30	75	245
Pedialyte	45	20	30	140	250
Infalyte	50	25	30	70	200
Oralyte	60	20	0	90	260
Rehydralyte	75	20	30	140	250
Cola[a]	2	0	13	700	750
Suc de mere[a]	5	32	0	690	730s
Supă clară de pui[a]	250	8	0	0	500
Băuturi pentru sportivi[a]	20	3	3	255	330

[a]Aceste soluții ar trebui evitate în caz de deshidratare.
[b]Concentrațiile ionilor monovalenți exprimate în mEq/l sunt numeric echivalente cu concentrațiile exprimate în mmol/l.

TABEL 39–3 Recomandări pentru terapia antibiotică

Patogen	Copii	Adulți
Diaree apoasă		
Escherichia coli enterotoxigenă	Azitromicină 10 mg/kg/zi oral, o dată pe zi × 3 zile; ceftriaxonă 50 mg/kg/zi iv., o dată pe zi × 3 zile	Ciprofloxacină 750 mg oral, o dată pe zi × 1–3 zile. Alte variante: rifaximină 200 mg oral, 3/zi × 3 zile; azitromicină 1000 mg oral × 1 zi sau 500 mg oral, zilnic, × 3 zile
Vibrio cholerae O1	Eritromicină 30 mg/kg/zi oral, fracționată la fiecare 8 ore × 3 zile; azitromicină 10 mg/kg/zi, oral, o dată pe zi × 3 zile	Doxiciclină 300 mg oral × 1 zi Alte variante: tetraciclină 500 mg oral, de 4 ori/zi × 3 zile; eritromicină 250 mg oral, la 8 ore × 3 zile; azitromicină 500 mg oral, 1 dată/zi × 3 zile
Diaree dizenteriformă		
Campylobacter species[a]	Azitromicină 10 mg/kg/zi oral, o dată pe zi × 3–5 zile; eritromicină 30 mg/kg/zi oral, divizată în 2 până la 4 doze × 3–5 zile	Azitromicină 500 mg oral, o dată pe zi × 3 zile; eritromicină 500 mg oral, la 6 ore × 3 zile
Salmonella Paratyphi[a]	Ceftriaxonă 100 mg/kg/zi iv., divizată la 12 ore × 7–10 zile; azitromicină 20 mg/kg/zi oral, o dată pe zi × 7 zile	Ciprofloxacină 750 mg oral, o dată pe zi × 7–10 zile; levofloxacină 500 mg oral, o dată pe zi × 7–10 zile Alternativă: azitromicină 500 mg oral, o dată pe zi × 7 zile Pentru pacienții imunocompromiși, durata tratamentului poate fi crescută la 14 zile, atât pentru fluorochinolone, cât și pentru azitromicină.

(*continuare*)

TABEL 39-3 Recomandări pentru terapia antibiotică (*continuare*)

Patogen	Copii	Adulți
Shigella species[a]	Azitromicină 10 mg/kg/zi oral, o dată pe zi × 3 zile; ceftriaxonă 50 mg/kg/zi iv., o dată pe zi × 3 zile	Ciprofloxacină 750 mg oral, o dată pe zi × 3 zile; levofloxacină 500 mg oral, o dată pe zi × 3 zile Alternativă: azitromicină 500 mg oral, o dată pe zi × 3 zile
Yersinia species[a]	Se tratează la fel ca shigeloza	Se tratează la fel ca shigeloza
Diaree asociată infecției cu *Clostridium difficile*		
Clostridium difficile	Metronidazol 7,5 mg/kg (maximum 500 mg) oral sau iv., la 8 ore × 10–14 zile; vancomicină 10 mg/kg (maximum 125 mg) oral, la 6 ore × 10–14 zile	Infecție ușoară-moderată: metronidazol 500 mg oral sau iv., la 8 ore × 10–14 zile Infecție severă: vancomicină 125 mg oral, la 6 ore × 10–14 zile Alternativă: fidaxomicină 200 mg oral, la 12 ore × 10–14 zile
Diareea călătorului		
Profilaxie[a]		Norfloxacină 400 mg sau ciprofloxacină 750 mg oral, zilnic; rifaximină 200 mg 1–3 pe zi, până la 2 săptămâni
Tratament		Ciprofloxacină 750 mg oral × 1 zi sau 500 mg oral, la 12 ore × 3 zile; levofloxacină 1000 mg oral × 1 zi sau 500 mg oral, zilnic × 3 zile; rifaximină 200 mg de 3 ori pe zi × 3 zile; azitromicină 1000 mg oral × 1 zi sau 500 mg oral, zilnic × 3 zile

[a]Numai pentru pacienții cu risc înalt. A se vedea textul precedent, pentru pacienții cu risc înalt, în cazul fiecărui tip de infecție.

diareii dizenteriforme sunt incriminați *Campylobacter* spp., EHEC, *Salmonella* spp. și *Shigella* spp. ETEC este, de asemenea, cauza principală a diareii călătorului și o cauză frecventă în cazul epidemiilor asociate consumului de alimente și apă contaminate. Holera este provocată de *Vibrio cholera*.

DIAREEA CĂLĂTORULUI

- Diareea călătorului este un sindrom cauzat de consumul de alimente sau apă contaminate, care afectează mulți călători și se manifestă prin stare generală alterată, anorexie și crampe abdominale, urmate de apariția bruscă a diareii.
- Cei mai frecvenți agenți patogeni sunt de origine bacteriană și includ ETEC (20%-72%), Shigella (3%-25%), Campylobacter (3%-17%) și Salmonella (3%-7%). Virusurile (până la 30%) reprezintă, de asemenea, o cauză posibilă, dar și paraziții.
- Deși a fost dovedită eficacitatea administrării profilactice a antibioticelor, în majoritatea cazurilor de diaree a călătorului, utilizarea lor nu este recomandată din cauza reacțiilor adverse. Antibioprofilaxia este recomandată doar în cazul pacienților cu risc înalt sau în situațiile în care o afecțiune pe termen scurt ar putea dăuna scopului călătoriei, de exemplu unei misiuni militare. Fluorochinolonele sunt medicamentele de elecție în cazul călătoriilor efectuate în majoritatea zonelor lumii. Azitromicina poate fi luată în considerare pentru călătoriile în Asia de Sud și Sud-Est. Subsalicilatul de bismut 524 mg (2 comprimate sau 2 linguri) administrat oral, de 4 ori pe zi pe o perioadă de până la 3 săptămâni, este tratamentul profilactic recomandat cel mai frecvent.

- Scopurile tratamentului, în cazurile de diaree a călătorului, sunt evitarea deshidratării, reducerea severității și a duratei simptomelor și prevenirea întreruperii activităților planificate.
- Terapia de substituție cu fluide și electroliți ar trebui inițiată la instalarea diareii.
- Antibioticele utilizate sunt prezentate în **Tabelul 39–3**.
- Pentru ameliorarea simptomelor poate fi administrată **loperamida** (preferată, datorită instalării mai rapide și duratei mai lungi a efectului, comparativ cu sărurile de bismut) oral, inițial 4 mg și apoi câte 2 mg după fiecare scaun diareic, până la maximum 16 mg/zi, cu condiția ca pacienții să nu prezinte diaree sanguinolentă și febră. Administrarea loperamidei ar trebui întreruptă dacă simptomele persistă mai mult de 48 de ore. Alte terapii simptomatice în diareea ușoară includ subsalicilatul de bismut, 524 mg la fiecare 30 de minute, până la maximum opt doze. Nu există dovezi suficiente pentru a recomanda utilizarea probioticelor.

Clostridium difficile

- Infecția cu *Clostridium difficile* este cea mai frecventă cauză a diareii infecțioase asociată asistenței medicale, cu rată înaltă de apariție în centrele de îngrijiri pe termen lung și la vârstnici. ICD (infecția cu *Clostridium difficile*) este asociată cu administrarea de antibiotice cu spectru larg, reprezentând aproximativ 20–30% din totalul cazurilor de diaree cauzată de antibiotice. Antibioticele asociate cel mai frecvent cu apariția ICD includ clindamicina, ampicilina, cefalosporinele și fluorochinolonele.
- Pacienții expuși unui risc crescut de a dezvolta ICD sunt vârstnicii sau persoanele debilitate, cei supuși unei intervenții chirurgicale sau alimentați prin sondă nazogastrică, pacienții oncologici și cei care urmează tratament cu antibiotice, inhibitori ai pompei de protoni (IPP) sau utilizează laxative în exces.
- Severitatea bolii variază de la diaree ușoară până la megacolon toxic și colită pseudomembranoasă, care pun în pericol viața pacientului. Formele fulminante de colită se caracterizează prin: dureri abdominale severe, diaree severă, febră, leucocitoză marcată și formarea de pseudomembrane, evidențiate prin sigmoidoscopie.
- Diagnosticul se stabilește prin detectarea toxinei A sau B în scaun, cultură din scaun pozitivă pentru *C. difficile* sau prin endoscopie.
- Odată stabilită severitatea infecției, ar trebui inițiat tratamentul antibiotic eficient împotriva *C. difficile*. Metronidazolul, vancomicina și fidaxomicina sunt medicamentele prescrise cel mai frecvent. Tratamentul inițial ar trebui să includă și eliminarea cauzei care a favorizat infecția. Pacientul trebuie susținut prin terapie de substituție cu fluide și electroliți.
- **Metronidazolul**, administrat oral, 250 mg de patru ori pe zi sau 500 mg de trei ori pe zi, timp de 10–14 zile, este medicamentul de elecție în ICD ușoară-moderată. Pacienților cu boală severă, cu contraindicații sau intoleranță la metronidazol sau în cazul unui răspuns inadecvat la metronidazol, li se recomandă vancomicina pe cale orală sau fidaxomicina. Pentru pacienții cu ICD severă sau complicată, ghidurile medicale sugerează terapie iv. cu metronidazol și vancomicină.
- Recidiva poate apărea la aproximativ 25% dintre pacienți, în decursul a 30 de zile. Managementul primei recidive este similar cu cel al primului episod. Managementul optim al recidivelor multiple nu este clar stabilit. În anumite cazuri se utilizează transplantul de materii fecale.
- Pentru a doua recidivă a fost sugerată eficacitatea tratamentului cu vancomicină administrată oral, timp prelungit (puls-terapie). Alte scheme care s-au dovedit eficiente includ terapia în trepte cu vancomicină urmată de rifaximină. Alte tratamente eficace împotriva ICD includ administrarea intravenoasă de imunoglobulină (Ig iv.) și transplantul de microbiotă fecală (TMF).

INFECȚII VIRALE

- Este recunoscut faptul că, la nivel mondial, virusurile reprezintă principala cauză de diaree.
- Rotavirusul, un virus ARN dublu-catenar în formă de roată, este cea mai comună cauză pentru diaree la sugari și copii, înregistrându-se anual, la nivel mondial, peste 1 milion de decese ca urmare a infecției.
- În SUA, vaccinarea de rutină împotriva rotavirusului este recomandată pentru toți sugarii începând cu vârsta de 2 luni. Sunt disponibile două vaccinuri, RotaTeq (RV5) și Rotarix (RV1), recomandate pentru reducerea incidenței gastroenteritelor cauzate de rotavirus.
- Caracteristicile virusurilor care pot determina gastroenterită se regăsesc în **Tabelul 39–4**.

TABEL 39-4 Caracteristici ale virusurilor responsabile pentru gastroenterita acută

Virus	Vârsta vârfului de incidență	Perioada din an	Durată	Mod de transmitere	Simptome obișnuite
Rotavirus	6 luni până la 2 ani	Octombrie până în aprilie	3–7 zile	Cale fecal-orală, apă, alimente	Greață, vărsături, diaree, febră, durere abdominală, intoleranță la lactoză
Norovirus	Toate grupele de vârstă	Vârf de incidență iarna	2–3 zile	Cale fecal-orală, alimente, apă, mediu înconjurător	Greață, vărsături, diaree, colici abdominale, mialgii
Astrovirus	<7 ani	Iarna	1–4 zile	Cale fecal-orală, apă, crustacee	Diaree, cefalee, stare generală alterată, greață
Adenovirus enteric	<2 ani	Pe tot parcursul anului	7–9 zile	Cale fecal-orală	Diaree, simptome respiratorii, vărsături, febră
Pestivirus •	<2 ani	NR	3 zile	NR	Ușoare
Particule *coronavirus-like*	<2 ani	Primăvara și iarna devreme	7 zile	NR	Boală respiratorie
Enterovirus	NR	NR	NR	NR	Diaree ușoară, afectare secundară de organ

(NR, nu a fost raportat)

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 113, „Gastrointestinal Infections and Enterotoxigenic Poisonings", autori Andrew Roecker, Brittany Bates și Steven Martin, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 40

Infecția cu virusul imunodeficienței umane

- **Tabelul 40–1** prezintă stadiile infecției cu virusul imunodeficienței umane (*human immunodeficiency virus* – HIV) la adulți, adolescenți și copii.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

- Infecția cu HIV se transmite pe trei căi principale: sexuală, parenterală și perinatală. Relațiile sexuale, în principal cele anale și vaginale, sunt cele mai comune moduri de transmitere. Cel mai mare risc îl reprezintă relațiile sexuale anorectale, cu o transmitere de aproximativ 1,4 din 100 de acte sexuale. Utilizarea prezervativului scade riscul transmiterii cu aproximativ 80%. Indivizii cu ulcere genitale sau boli cu transmitere sexuală prezintă un risc crescut de infectare cu HIV.
- Riscul transmiterii infecției cu HIV prin folosirea în comun a acelor de seringă este de aproximativ 0,67 din 100 de cazuri.
- Personalul medical prezintă un risc ocupațional de infectare redus, în special prin înțepare accidentală.
- Infecția perinatală, sau transmiterea pe verticală, este principala cauză de infecție cu HIV pediatrică. Riscul transmiterii de la mamă la făt este de aproximativ 25%, în absența tratamentului antiretroviral. Transmiterea HIV se poate face și prin intermediul laptelui matern.

TABLOU CLINIC ȘI DIAGNOSTIC

- Tabloul clinic al infecției cu HIV primare variază, dar, frecvent, pacienții prezintă manifestări asemănătoare sindromului viral sau mononucleozei, precum febră, faringită și adenopatii (**Tabelul 40–2**). Simptomele pot dura până la 2 săptămâni.
- Majoritatea copiilor născuți cu HIV sunt asimptomatici. La examenul fizic prezintă, deseori, semne inexplicabile, cum ar fi limfadenopatie, hepatomegalie, splenomegalie, întârzierea creșterii, scădere ponderală sau greutate scăzută la naștere fără o cauză aparentă, febră de etiologie necunoscută. La examenul de laborator se observă anemie, hipergamaglobulinemie, alterarea funcției fagocitelor mononucleare și modificarea proporțiilor subseturilor limfocitelor T. Valorile normale ale limfocitelor CD4 la copii sunt semnificativ diferite de cele pentru adulți.
- Tabloul clinic al infecțiilor oportuniste este prezentat mai jos, în cadrul secțiunii „Complicații infecțioase ale virusului imunodeficienței umane".
- Probabilitatea progresiei la stadiul SIDA (sindromul imunodeficienței umane dobândite) este strâns legată de încărcătura ARN virală, factor major de prognostic al progresiei infecției cu HIV, al scăderii valorii CD4 și al decesului.
- Prezența infecției cu HIV este evidențiată prin metoda imunoabsorbției enzimelor linkate (*enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA), ce detectează anticorpii anti-HIV-1. Testele de screening pozitive sunt confirmate printr-un alt test ELISA, pentru a specifica dacă anticorpii sunt pentru virusul HIV-1 sau HIV-2. Rareori, se pot obține rezultate fals-pozitive, în special la pacienții cu afecțiuni autoimune. Rezultate fals-negative se înregistrează în perioada de fereastră imunologică, înainte să se atingă titrul adecvat de anticorpi sau antigene.
- Odată diagnosticată, infecția cu HIV se monitorizează, în principal, prin dozarea a doi biomarkeri surogat: încărcătura virală și numărul limfocitelor CD4. Încărcătura virală cuantifică viremia prin determinarea ARN-ului viral. Sunt disponibile mai multe metode de determinare a ARN-ului viral: PCR (reacția de polimerizare în lanț [*polymerase chain reaction*]) în prezența revers-transcriptazei, bADN (*branched DNA*), TMA (*transcription mediated amplification*) sau detecția și identificarea unor secvențe specifice de acizi nucleici.
- Numărul limfocitelor CD4 sanguine este un marker surogat al progresiei infecției cu HIV. Valorile normale ale limfocitelor CD4, la adult, sunt cuprinse în intervalul 500–1 600 celule/mm^3 (500–1 600 × 10^6/l) sau între 40% și 70% din totalul numărului de limfocite.

TABEL 40–1 Stadiile infecției cu HIV în funcție de numărul limfocitelor T CD4+, SUA, 2014

	Vechimea infecției în funcție de numărul limfocitelor T CD4+					
	<1 an		1–5 ani		≥6 ani	
Stadiu	Celule/μl (×10⁶/l)	%	Celule/μl (×10⁶/l)	%	Celule/μl (×10⁶/l)	%
1	≥1500	≥34	≥1000	≥30	≥500	≥26
2	750–1499	26–33	500–999	22–29	200–499	14–25
3 (SIDA)	<750	<26	<500	<22	<200	<14

Afecțiuni care indică stadiul SIDA

Infecții bacteriene multiple sau recurente (specifice copiilor sub 6 ani)

Candidoză la nivelul bronhiilor, al traheii sau al plămânilor	Limfom Burkitt
Candidoză esofagiană	Limfom imunoblastic
Cancer cervical invaziv (specific la adulți, adolescenți, copii >6 ani)	Limfom primar sau cerebral
Coccidiomicoză diseminată sau extrapulmonară	Infecții cu *Mycobacterium avium* complex sau *Mycobacterium kansasii*, diseminate sau extrapulmonare
Criptococoză extrapulmonară	*Mycobacterium tuberculosis* cu orice localizare (pulmonară sau extrapulmonară)
Criptosporidioză intestinală cronică (durată >1 lună)	Infecții cu alte specii de *Mycobacterium* sau cu specii neidentificate, diseminate sau extrapulmonare
Infecții cu Citomegalovirus (altele decât cele localizate la nivel hepatic, splenic sau ganglionar), cu apariție la pacienți cu vârsta >1 lună	Pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii* (PCP)
Retinită cu Citomegalovirus (cu pierderea vederii)	Pneumonie recurentă (specifică adulților, adolescenților, copiilor >6 ani)
Encefalopatie HIV	Leucoencefalopatie multifocală progresivă
Herpes simplex: ulcere cronice (durată >1 lună); bronșită, pneumonie, esofagită, cu apariție la pacienți cu vârstă >1 lună	Septicemie recurentă cu *Salmonella* Toxoplasmoză cerebrală, apariție la pacienții cu vârstă >1 lună Scădere în greutate din cauza infecției cu HIV
Histoplasmoză diseminată sau isosporiază extrapulmonară, sarcom Kaposi cronic, intestinal (durată >1 lună)	

TABEL 40–2 Tablou clinic al infecției primare cu HIV la adulți

Semne și simptome

Frecvente: febră, cefalee, dureri de gât, fatigabilitate, tulburări gastrointestinale (diaree, greață, vărsături), scădere ponderală, mialgii, erupții morbiliforme sau maculopapulare, în general la nivelul trunchiului, limfadenopatie, transpirații nocturne

Mai puțin frecvente: meningită aseptică, ulcerații bucale, leucopenie

Altele

Încărcătură virală crescută (poate depăși 1 000 000 copii per mililitru sau 10^9/l)

Scădere persistentă a limfocitelor CD4

TRATAMENT

- Obiectivul tratamentului: obiectivul principal al terapiei antiretrovirale este scăderea morbidității și a mortalității, creșterea calității vieții, refacerea și menținerea funcției imune, prevenirea transmiterii bolii prin supresia replicării HIV (niveluri ale ARN-ului HIV sub limita de detecție – de ex., nedetectabil <50 copii/ml [$<50 \times 10^3$/l]).

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

- La pacienții HIV-pozitivi este necesară determinarea regulată, periodică a nivelurilor plasmatice ale ARN-ului viral și a numărului limfocitelor CD4 pentru a evalua riscul de progresie a bolii și pentru a determina momentul optim de inițiere sau de modificare a tratamentului antiretroviral.
- Utilizarea unei asocieri de antiretrovirale, cu potență crescută, capabilă să suprime replicarea ARN-ului viral sub limita de detecție, limitează potențialul de selectare a tulpinilor virale rezistente. Apariția tulpinilor HIV rezistente la terapia medicamentoasă este principalul factor ce limitează capacitatea terapiei de a asigura o supresie virală optimă și de a întârzia progresia bolii. Atingerea gradului maxim posibil de supresie a replicării HIV ar trebui să reprezinte scopul principal al terapiei antiretrovirale.
- Cel mai eficient mod de a asigura o supresie a replicării HIV durabilă presupune inițierea simultană a asocierilor de medicamente anti-HIV eficace, cu care pacientul nu a fost tratat anterior și care nu prezintă rezistență încrucișată cu agenții antiretrovirali pe care pacientul i-a utilizat deja. Fiecare medicament antiretroviral inclus într-un regim terapeutic combinat trebuie administrat întotdeauna în doze și posologie optime. Administrarea unei asocieri de trei antiretrovirale din două clase terapeutice diferite inhibă eficient replicarea HIV până la niveluri nedetectabile ale ARN-ului viral, previne degradarea și reface funcția imună, reduce semnificativ morbiditatea și mortalitatea.
- Femeile de vârstă fertilă sau însărcinate ar trebui să primească tratament antiretroviral optim.
- Principiile terapiei antiretrovirale sunt similare pentru adulții și copiii infectați cu HIV, în cazul copiilor fiind necesar să se ia în considerare particularitățile farmacologice, virusologice și imunologice.
- Indivizilor cu infecție cu HIV acută le este recomandată terapie antiretrovirală combinată, pentru a asigura supresia replicării virale sub limita de detecție a ARN viral prin metodele utilizate.
- Toți indivizii infectați cu HIV, inclusiv cei pentru care încărcătura virală este nedetectabilă, sunt considerați contagioși și trebuie consiliați în ceea ce privește evitarea comportamentului sexual și de utilizare a drogurilor, ce cresc riscul transmiterii sau contactării infecției cu HIV și a altor patogeni.
- O excelentă sursă de informare în ceea ce privește ghidurile de tratament, recomandate în SUA, este disponibilă pe http://aidsinfo.nih.gov/.
- Infecția cu HIV netratată este periculoasă chiar și în prezența nivelurilor crescute ale limfocitelor CD4, iar inițierea tratamentului antiretroviral, cât mai repede posibil, comparativ cu amânarea acestuia, oferă beneficii atât la nivel individual, cât și populațional. În prezent, autoritățile în sănătate publică recomandă administrarea terapiei antiretrovirale imediat după stabilirea diagnosticului, indiferent de numărul limfocitelor CD4. Tratamentul antiretroviral recomandat pacienților fără tratament anterior (naivi) este prezentat în **Tabelul 40–3**.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

Agenți antiretrovirali

- Inhibarea replicării virale prin administrarea unei asocieri de agenți antiretrovirali este considerată strategia cea mai eficientă în tratamentul infecției cu HIV. Sunt disponibile patru grupe principale de antiretrovirale: compuși ce inhibă intrarea virusului în celulă, inhibitori de revers-transcriptază (*reverse transcriptase inhibitors* – RTI), inhibitori de integrază (*integrase strand transfer inhibitors* – InSTI) și inhibitori de protează (IP) (**Tabelul 40–4**).
- Inhibitorii de revers-transcriptază sunt de două tipuri: derivați ai nucleotidelor și nucleozidelor purinice și pirimidinice (NRTI) și derivați nenucleozidici (NNRTI).
- Recomandările actuale privind tratamentul inițial al infecției cu HIV susțin administrarea a minimum 3 agenți antiretrovirali: **tenofovir disoproxil fumarat** și **emtricitabină** în asociere

TABEL 40–3 Tratamentul infecției cu HIV: regimuri terapeutice antiretrovirale recomandate pacienților naivi

	Scheme recomandate	Limitări
Bazate pe IP HIV	Darunavir + ritonavir + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabină (AI)	Erupții cutanate (darunavirul prezintă o grupare sulfonamidică); tulburări gastrointestinale; administrare cu alimente; interacțiuni medicamentoase la nivelul CYP3A4
Bazate pe InSTI	Raltegravir + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabină (AI)	Două administrări pe zi (nu una); interacțiuni cu antiacidele cu cationi polivalenți, creșterea creatin-kinazei
	Elvitegravir + cobicistat + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabină (coformulare) (AI)	Doar la ClCr ≥70 ml/min (≥1,17 ml/s); administrare cu alimente; interacțiuni cu antiacidele cu cationi polivalenți, interacțiuni medicamentoase la nivelul CYP3A4, cobicistatul inhibă eliminarea renală a creatininei, crescând valorile creatininei serice – diferențiere de disfuncția renală
	Elvitegravir + cobicistat + tenofovir alafenamid fumarat + emtricitabină (coformulare) (AI)	Doar la ClCr ≥30 ml/min (≥0,5 ml/s); ca mai sus
	Dolutegravir + abacavir + lamivudină (coformulare) (AI)	Doar pentru HLA-B5701 negativ; interacțiuni cu antiacidele cu cationi polivalenți, dolutegravirul inhibă eliminarea renală a creatininei, crescând valorile creatininei serice – diferențiere de disfuncția renală
	Dolutegravir + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabină (AI)	La fel ca mai sus, dar fără HLA-B5701 negativ
Scheme terapeutice alternative (posibile dezavantaje față de cele de primă linie)		
Bazate pe NNRTI	Efavirenz + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabină (coformulare) (BI)	Reacții adverse la nivel SNC pentru efavirenz; interacțiuni medicamentoase la nivel CYP450; administrare pe stomacul gol; potențial teratogenic demonstrat la primate – se evită la femeile care planifică să rămână însărcinate
	Rilpivirină + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabină (coformulare) (BI)	Nu se recomandă dacă ARN-HIV >100 000 copii/ml (>100 000 × 10^3/l) sau CD4 <200 celule/μl (<200 × 10^6/l); nu se asociază cu inhibitori ai pompei de protoni (rilpivirina); administrare cu alimente; interacțiuni cu antiacidele
Bazate pe IP HIV	Atazanavir + ritonavir (sau cobicistat) + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabină (BI)	Tulburări GI; administrare cu alimente; interacțiuni CYP3A4; hiperbilirubinemie ce duce la întreruperea tratamentului în special la pacienții cu sindrom Gilbert; doar la ClCr ≥70 ml/min (≥1,17 ml/s), deoarece cobicistatul inhibă eliminarea renală a creatininei, crescând valorile creatininei serice – diferențiere de disfuncția renală
	Darunavir + ritonavir (sau cobicistat) + abacavir + lamivudină (BII pentru ritonavir și BIII pentru cobicistat)	Doar pentru HLA-B5701 negativ; a se vedea mai sus
	Darunavir + cobicistat + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabină (BII)	Doar la ClCr ≥70 ml/min (≥1,17 ml/s), deoarece cobicistatul inhibă eliminarea renală a creatininei, crescând valorile creatininei serice – diferențiere de disfuncția renală

(continuare)

TABEL 40–3 **Tratamentul infecției cu HIV: regimuri terapeutice antiretrovirale recomandate pacienților naivi (*continuare*)**

Scheme recomandate	Limitări
Scheme terapeutice sau compuși care nu ar trebui folosiți niciodată	
Schemă terapeutică sau compus	**Observații**
Scheme ce cuprind doar NRTI (AIBII)	Eficacitate virusologică inferioară
Didanozină + tenofovir (AII)	Eficacitate virusologică inferioară, scăderea CD4
Didanozină + stavudină (AII)	Toxicitate, incluzând atrofia țesutului adipos subcutanat, neuropatie periferică și acidoză lactică
Asocieri de 2 NNRTI (AI)	Potențarea efectelor adverse, interacțiuni medicamentoase
Emtricitabină + lamivudină sau zidovudină + stavudină (AIIAIII)	Analogi ai aceleiași nucleobaze, fără efect benefic suplimentar (sau antagonist)
IP nepotențați (de ex., darunavir, saquinavir, tipranavir) (AII)	Biodisponibilitate inadecvată
Etravirină + IP potențat (AII)	Posibilă inducție a metabolismului IP; doze necunoscute
Nevirapină pentru pacienți fără tratament antiretroviral anterior, cu valori CD4 crescute (>250 pentru femei, >400 pentru bărbați) (BI)	Hepatotoxicitate simptomatică, cu incidență crescută

(ClCr, clearance-ul creatininei)
Definirea criteriilor de recomandare
Puterea recomandării:
A: Recomandare puternică.
B: Recomandare moderată.
C: Recomandare opțională.
Nivelul de calitate al dovezilor care susțin recomandarea:
I: Dovezi din cel puțin un studiu clinic controlat, corect randomizat cu rezultate clinice sau cu valori de laborator finale validate.
II: Dovezi din cel puțin un studiu clinic nerandomizat sau studii observaționale de cohortă cu rezultate clinice pe termen lung.
III: Opinia experților.
Lamivudina și emtricitabina sunt considerate interschimbabile.

cu un IP potențat cu ritonavir (**darunavir** sau **atazanavir**), cu NNRTI **efavirenz** sau cu InSTI **raltegravir**. Sunt disponibile multiple alte scheme terapeutice eficiente și sigure, dar acestea prezintă anumite dezavantaje, comparativ cu cele de elecție. Printre acestea, se numără: lipsa aderenței la tratament pe termen lung, răspuns virusologic mai slab în cazul încărcăturilor virale mari, tolerabilitate mai scăzută, risc mai crescut de reacții adverse pe termen lung, precum atrofia țesutului adipos subcutanat.

- Deoarece multe medicamente antiretrovirale pot determina interacțiuni medicamentoase semnificative, se recomandă consultarea celor mai noi informații privind interacțiunile medicamentoase.
  - ✓ **Ritonavir** este un inhibitor potent al CYP3A4, fiind utilizat pentru a scădea clearance-ul altor IP. **Rifampicina** poate reduce semnificativ concentrația IP, fiind contraindicată asocierea acesteia cu majoritatea IP. Sunătoarea este un inductor metabolic potent, fiind contraindicată asocierea cu IP, NNRTI și **maraviroc**.

TRATAMENTUL ÎN TIMPUL SARCINII

- În general, tratamentul în timpul sarcinii este similar cu cel recomandat în cazul populației adulte, cu câteva excepții. Din cauza potențialului teratogen, efavirenz ar trebui evitat, dacă e posibil, în primul trimestru de sarcină și în perioada de concepție. Medicamentele care traversează bariera placentară, precum **abacavir**, emtricitabină, **lamivudină**, tenofovir sau **zidovudină**, ar trebui, de asemenea, evitate.

TABEL 40–4 Caracteristici farmacologice ale medicamentelor antiretrovirale

Medicament	*F* (%)	$t_{1/2}$ (h)[a]	Doza pentru o administrare la adulți[b] (administrări/zi)	C_{max}/C_{min} (μM)	Reacții adverse caracteristice
Inhibitori de integrază (InSTI)					
Dolutegravir	?	14	50 mg (1)	8,3/2,5	Insomnie, cefalee, erupții cutanate (pot fi severe)
Elvitegravir (coformulare cu cobicistat)	?	13	150 mg (1)	3,8/1	Diaree, greață
Raltegravir	?	9	400 mg (2)	1,74/0,22	Erupții cutanate (pot fi severe), creșterea creatinin fosfokinazei
Inhibitori de revers-transcriptază nuleozidici (nucleotidici) (NtRTI)					
Abacavir	83	1,5/20	300 mg (2) *sau* 600 mg (1)	5,2/0,03 7,4[c]	Hipersensibilitate (testare HLA-B5701 în scop predictiv)
Didanozină	42	1,4/24	200 mg (2) *sau* 400 mg (1)	2,8/0,03 5,6[c]	Neuropatie periferică, pancreatită
Emtricitabină	93	10/39	200 mg (1)	7,3/0,04	Rareori, pigmentări la nivelul tălpilor și al palmelor la non-caucazieni
Lamivudină	86	5/22	150 mg (2) *sau* 300 mg (1)	6,3/1,6 10,5/0,5	Cefalee
Stavudină	86	1,4/7	40 mg (2)	2,4/0,04	Lipoatrofie, neuropatie periferică
Tenofovir alafenamid	?	35/150 (componenta tenofovir)	10 mg (1) (în combinație cu cobicistat)	0,07/0,03	Creșterea lipidelor serice
Tenofovir disoproxil fumarat	25	17/150 (componenta tenofovir)	300 mg (1)	1,04/0,4	Disfuncție renală (tubulopatie proximală), demineralizare osoasă

Zidovudină	*85*	*2/7*	200 mg (3) *sau* 300 mg (2)	0,2 3[c]	Anemie, neutropenie, miopatie
Inhibitori de revers-transcriptază nenucleozidici (NNRTI)					
Delavirdină	85	5,8	400 mg (3) *sau* 600 mg (2)	35/14	Erupții cutanate, creșterea valorilor testelor funcționale hepatice
Efavirenz	43	48	600 mg (1)	12,9/5,6	Afectare SNC, teratogenitate potențială
Etravirină	?	41	200 mg (2)	1,69/0,86	Erupții cutanate, greață
Nevirapină	93	25	200 mg (2)[d]	22/14	Erupții cutanate potențial severe, hepatotoxicitate
Rilpivirină	?	50	25 mg (1)	0,7/0,3	Depresie
Inhibitori de protează (IP)					
Fosamprenavir[e]		8	1400 mg (1)[e,f]	14,3/2,9	Erupții cutanate
Atazanavir	68	7	400 mg (1) *sau* 300 mg (1)[f]	3,3/0,23 6,2/0,9	Hiperbilirubinemie indirectă
Darunavir	82	15	800 mg (1)[f] *sau* 600 mg (2)[f]	11,9/6,5	Hepatită, erupții cutanate
Indinavir	60	1,5	800 mg (3) *sau* 400–800 mg (2)[f]	13/0,25	Nefrolitiază
Lopinavir[g]	?	5,5	800 mg (1) *sau* 400 mg (2)	13,6/7,5	Hiperlipidemie, tulburări GI

(*continuare*)

TABEL 40–4 Caracteristici farmacologice ale medicamentelor antiretrovirale (*continuare*)

Medicament	*F* (%)	$t_{1/2}$ (h)[a]	Doza pentru o administrare la adulți[b] (administrări/zi)	C_{max}/C_{min} (μM)	Reacții adverse caracteristice
Nelfinavir	?	2,6	750 mg (3) *sau* 1250 mg (2)	5,3/1,76 7/1,2	Diaree
Ritonavir	60	3–5	600 mg (2)[d] *sau* „doză booster"	16/5	Tulburări gastrointestinale
Saquinavir	4	3	1000 mg (2)[f]	3,9/0,55	Prelungirea intervalului QT
Tipranavir	?	6	500 mg (2)[f]	77,6/35,6	Hepatotoxicitate, hemoragie intracraniană
Inhibitori de fuziune					
Enfuvirtid	84	3,8	90 mg (2)	1,1/0,73	Reacții la nivelul locului de injectare
Inhibitori ai coreceptorilor					
Maraviroc	33	15	300 mg (2)	1,2/0,066	Hepatită, reacții alergice

(C_{max}, concentrația plasmatică maximă; C_{min}, concentrația plasmatică minimă; F, biodisponibilitatea; $t_{1/2}$, timpul de înjumătățire)
[a]NtRTI: $t_{1/2}$ plasmatică al NtRTI/ $t_{1/2}$ intracelulară (celulele mononucleare din sângele periferic) al NtRTI-trifosfat; $t_{1/2}$ plasmatică doar pentru celelalte clase.
[b] Poate fi necesară ajustarea dozelor în funcție de greutatea corporală, afectarea renală sau hepatică și interacțiunile medicamentoase.
[c]C_{min} sub limita de detecție.
[d]Se recomandă creșterea treptată a dozei pentru a minimiza reacțiile adverse.
[e]Fosamprenavir este un promedicament fosfat al amprenavirului. Amprenavir nu mai este disponibil.
[f]Trebuie potențat cu doze scăzute de ritonavir (100–200 mg).
[g]Disponibil sub formă de coformulare 4:1 lopinavir:ritonavir.

- Zidovudina administrată iv. este recomandată intrapartum, în scop profilactic, în funcție de încărcătura virală a mamei. Această recomandare se bazează pe studii clinice incipiente, care au demonstrat eficiența în scop profilactic a acestui compus și un profil al reacțiilor adverse predictibil. Pe lângă aceasta, nou-născuților li se administrează și zidovudină (± câteva doze de **nevirapină**), în scop profilactic, timp de 6 săptămâni după naștere.

PROFILAXIA POST-EXPUNERE

- În cazul expunerii percutanate la sânge, cu risc crescut de infectare (de ex., ac de calibru mare, volum mare de sânge, sânge de la pacienți cu SIDA în stadiu avansat) este recomandată administrarea profilactică a triterapiei ce cuprinde 2 NRTI și un IP potențat.
- Personalului medical, în cazul expunerii cu risc scăzut, cum ar fi cel care implică mucoasele sau tegumentele, i se pot administra 2 NRTI. Nu este necesară administrarea unui tratament profilactic după expunerea la urină sau salivă.
- Durata optimă a tratamentului profilactic nu a fost determinată, dar se recomandă cel puțin 4 săptămâni de tratament. În mod ideal, tratamentul ar trebui inițiat la 1–2 ore de la expunere, dar este acceptată administrarea lui în primele 72 de ore post-expunere.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- După inițierea tratamentului, pacienții sunt monitorizați la interval de 3 luni din punct de vedere imunologic (de ex., numărul limfocitelor CD4), virusologic (ARN viral) și clinic.
- Principalele indicații în care este recomandată modificarea terapiei sunt toxicitatea semnificativă și eșecul terapeutic.
- Nu au fost stabilite, în studii clinice, criterii specifice de identificare a eșecului terapeutic. În general, ar trebui să se ia prompt în considerare modificarea tratamentului în următoarele situații:
  - ✓ O scădere cu mai puțin de 1 $\log_{10}$ a ARN-ului viral HIV, în 1 până la 4 săptămâni de la inițierea tratamentului sau eșecul de a scădea încărcătura virală la <200 copii/ml (<200 × 10^3/l) după 24 de săptămâni de tratament sau la <50 copii/ml (<50 × 10^3/l) la 48 de săptămâni.
  - ✓ Detecția repetată a ARN-HIV, după supresie virală.
  - ✓ Progresia clinică a bolii, de obicei apariția unei noi infecții oportuniste.

EȘECUL TERAPEUTIC

- Cel mai important indicator al eșecului terapeutic este supresia suboptimală a replicării virale.
- Eșecul terapeutic poate fi cauzat de non-aderența la tratament, de dezvoltarea rezistenței, de intoleranța la unul sau la mai multe antiretrovirale, de interacțiunile medicamentoase sau de variabilitatea farmacocinetică-farmacodinamică.
- Tratamentul ar trebui să includă cel puțin 2 (preferabil 3) antiretrovirale active, alese în funcție de istoricul medicamentos, de testele de rezistență și de clasele noi de compuși din punctul de vedere al mecanismului de acțiune (de ex., maraviroc și raltegravir). Rolul terapiei este de a asigura o supresie virală până la <50 copii/ml (<50 × 10^3/l). În cazurile în care nu se poate atinge acest obiectiv, se recomandă, totuși, continuarea tratamentului pentru a preveni un declin clinic și imunologic rapid.

COMPLICAȚIILE INFECȚIOASE ALE VIRUSULUI IMUNODEFICIENȚEI UMANE

- Dezvoltarea unor infecții oportuniste este direct sau indirect legată de numărul limfocitelor CD4. Principiul de bază în managementul infecțiilor oportuniste presupune tratarea infecției HIV pentru a permite refacerea limfocitelor CD4 și menținerea numărului acestora la valori sigure. Alte principii importante sunt:
  - ✓ Prevenirea expunerii la patogeni oportuniști
  - ✓ Vaccinarea pentru prevenirea infecției
  - ✓ Inițierea chimioprofilaxiei primare la valori prag ale CD4 pentru a preveni un prim episod infecțios
  - ✓ Tratarea rapidă a infecției oportuniste
  - ✓ Inițierea chimioprofilaxiei secundare pentru a preveni recurențele
  - ✓ Întreruperea chimioprofilaxiei în cazul recuperării imune susținute
- În **Tabelul 40–5** sunt prezentate infecțiile oportuniste întâlnite la pacienții HIV-pozitivi și terapiile de primă linie recomandate.

TABEL 40–5 Terapii recomandate în infecțiile oportuniste comune în cazul pacienților infectați cu HIV

Afecțiune	Tratamentul preferat în infecțiile acute la adulți (Puterea recomandării – în paranteze)	Reacții adverse comune, care limitează utilizarea medicamentului sau doza care poate fi administrată
Fungi		
Candidoză orală	Fluconazol 100 mg timp de 7–14 zile, oral (AI) *sau* Nistatină 500 000 UI (~5 ml) de 4 ori/zi timp de 7–14 zile, oral (BII)	Creșterea valorilor testelor funcționale hepatice, hepatotoxicitate, greață și vărsături Gust neplăcut
Candidoză esofagiană	Fluconazol 100–400 mg zilnic, timp de 14–21 zile, oral sau iv. (AI) *sau* Itraconazol 200 mg/zi timp de 14–21 zile, oral (AI)	La fel ca mai sus Creșterea valorilor testelor funcționale hepatice, hepatotoxicitate, greață și vărsături
Pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*	Trimetoprim–sulfametoxazol, 15–20 mg/kg/zi trimetoprim, divizat în 3–4 doze pe zi, timp de 21 de zile[a], iv. sau oral (AI); în cazurile moderate și severe inițierea tratamentului se face iv. *sau* Pentamidină 4 mg/kg/zi timp de 21 de zile[a], iv. (AI) *Episoade ușoare* Atovaquonă suspensie 750 mg (5 ml) de 2 ori/zi, oral, în timpul mesei, timp de 21 de zile[a] (BI)	Erupții cutanate, febră, leucopenie Trombocitopenie Azotemie, hipoglicemie, hiperglicemie, aritmii Erupții cutanate, creșterea enzimelor hepatice, diaree
Meningită criptococică	Amfotericină B lipozomală 3–4 mg/kg/zi minimum 2 săptămâni, iv., în asociere cu flucitozină 100 mg/kg/zi divizată în 4 doze/zi, oral (AI), *urmate de* Fluconazol 400 mg/zi timp de 8 săptămâni, oral, sau până când culturile din LCR sunt negative (AI)[a]	Nefrotoxicitate, hipopotasemie, anemie, febră, frisoane Supresie medulară La fel ca mai sus
Histoplasmoză	Amfotericină B lipozomală 3–4 mg/kg/zi timp de 2 săptămâni, iv., (AI) *urmată de* Itraconazol 200 mg de 3 ori/zi timp de 3 zile, apoi de 2 ori/zi, 12 luni, oral (AII)[a]	La fel ca mai sus
Coccidiomicoză	Amfotericină B lipozomală 4–6 mg/kg/zi până la ameliorare clinică, (de obicei, după 500–1000 mg), iv., apoi se face trecerea la azoli (AIII)[a] *sau* Fluconazol 400–800 mg o dată pe zi (meningită) (AII)[a]	La fel ca mai sus La fel ca mai sus
Protozoare		
Encefalita toxoplasmică	Pirimetamină 200 mg prima doză, apoi 50–75 mg/zi, oral ***plus*** Sulfadiazină 1–1,5 g de 4 ori/zi, oral	Supresie medulară Erupții cutanate, febră medicamentoasă

Isosporiază	*Trimetoprim-sulfametoxazol: 160 mg trimetoprim și 800 mg sulfametoxazol de 4 ori/zi timp de 10 zile, oral sau iv. (AII)*[a]	La fel ca mai sus
Bacterii		
Mycobacterium avium complex	Claritromicină 500 mg de 2 ori/zi oral *plus* etambutol 15 mg/kg/zi oral (AI) timp de minimum 12 luni	Tulburări gastrointestinale, nevrită optică, nevrită periferică, creșterea enzimelor hepatice
Enterocolită sau bacteriemie cu *Salmonella*	Ciprofloxacină 500–750 mg oral (sau 400 mg iv.) de 2 ori/zi timp de 14 zile (prelungirea tratamentului în cazul bacteriemiei sau al infecției cu HIV avansate) (AIII)	Tulburări gastrointestinale, cefalee, amețeli
Enterocolită (ușoară sau medie) cu *Campylobacter*	Ciprofloxacină 500–750 mg oral (sau 400 mg iv.) de 2 ori/zi timp de 7–10 zile (durată mai lungă în cazul bacteriemiei) (BIII)	La fel ca mai sus
Enterocolită cu *Shigella*	Ciprofloxacină 500–750 mg oral (sau 400 mg iv.) de 2 ori/zi timp de 7–10 zile (14 zile în cazul bacteriemiei) (AIII)	La fel ca mai sus
Virusuri		
Herpes simplex muco-cutanat	Aciclovir 5 mg/kg iv. la 8 ore până la regresia leziunilor, apoi aciclovir 400 mg oral de 3 ori/zi până la vindecare completă (alternative - famciclovir sau valaciclovir) (AIII)	Tulburări gastrointestinale, cristalurie
Infecție primară cu virus varicelo-zosterian	Aciclovir 10–15 mg/kg la 8 ore iv. timp de 7–10 zile (cazuri severe), apoi se trece la valaciclovir oral 1 g de 3 ori/zi, după dispariția febrei (alternativă – famciclovir sau aciclovir) (AIII)	Nefropatie obstructivă, simptome SNC
Retinită cu Citomegalovirus	Ganciclovir intravitreal (2 mg) 1 până la 4 doze timp de 7–10 zile (pentru leziuni ce pun în pericol vederea) plus valganciclovir 900 mg de 2 ori/zi timp de 14–21 zile, apoi o dată pe zi până la recuperarea imună în urma tratamentului cu antiretrovirale (AIII)[a]	Neutropenie, trombocitopenie
Esofagită sau colită cu Citomegalovirus	Ganciclovir 5 mg/kg la 12 ore timp de 21–42 zile, iv.; se poate trece la valganciclovir 900 mg oral, la 12 ore, când poate fi tolerată terapia orală (BI)	La fel ca mai sus

(*continuare*)

TABEL 40–5 Terapii recomandate în infecțiile oportuniste comune în cazul pacienților infectați cu HIV (*continuare*)

Profilaxia infecțiilor oportuniste la adulți și adolescenți

Patogen	Indicație	Medicamente de primă linie (Puterea recomandării – în paranteze)
I. Standard		
Pneumocystis jirovecii	Numărul limfocitelor CD4⁺ <200/mm³ (<200 × 10⁶/l) sau candidoză orofaringiană	Trimetoprim–sulfametoxazol, un comprimat cu concentrație dublă, oral, o dată pe zi (AI) sau un comprimat standard, oral, o dată pe zi (AI)
Histoplasma capsulatum	Numărul limfocitelor CD4⁺ <150/mm³(<150 × 10⁶/l), zone geografice endemice și risc crescut de expunere	Itraconazol 200 mg o dată pe zi, oral (BI)
Mycobacterium tuberculosis		
Sensibil la izoniazidă	(Trebuie exclusă tuberculoza activă): Test pozitiv pentru tuberculoză latentă la pacienții fără tratament tuberculostatic în trecut (AI) *sau* Test negativ pentru tuberculoză latentă, dar contact apropiat cu caz de tuberculoză activă (AII)	Izoniazidă 300 mg și piridoxină 25 mg o dată pe zi timp de 9 luni, oral (AII) *sau* Izoniazidă 900 mg de două ori pe săptămână (BII) și piridoxină 25 mg zilnic timp de 9 luni, oral (BII)
Pentru expunerea la TB multi-drog rezistentă	Consultarea autorităților de sănătate publică	
Toxoplasma gondii	Anticorpi imunoglobulină G pentru *Toxoplasma* și numărul limfocitelor CD4⁺ <100/mm³ (<100 × 10⁶/l)	Trimetoprim–sulfametoxazol, un comprimat cu concentrație dublă, oral, o dată pe zi (AII)
Mycobacterium avium complex	Numărul limfocitelor CD4⁺ <50/mm³ (<50 × 10⁶/l)	Azitromicină 1200 mg o dată pe săptămână (AI) sau 600 mg de două ori pe săptămână, oral (BIII) sau claritromicină 500 mg de două ori pe zi, oral (AI)
Virus varicelo-zosterian (VZV)	Pre-expunere: CD4 ≥200/mm³ (≥200 × 10⁶/l), fără istoric de vaccinare sau infecție sau cu anticorpi VZV negativi	Vaccinare anti-varicelă; două doze la interval de 3 luni (CIII)
	Post-expunere: Expunere importantă la varicelă sau zona zoster la pacienți fără istoric de vaccinare sau de boală sau cu anticorpi VZV negativi	Imunoglobulină varicela-zoster, 125 UI per 10 kg (maximum 625 UI) im., cât mai repede posibil și în primele 10 zile de la expunere (AIII)

Streptococcus pneumoniae	Toți pacienții, indiferent de valoarea CD4	Vaccin polizaharidic 13-valent, 0,5 ml im., o dată, (AI) urmat de vaccin polizaharidic 23-valent 0,5 ml după 8 săptămâni (CIII). Revaccinare cu vaccin polizaharidic 23-valent la fiecare 5 ani
Virusul hepatitei B	Toți pacienții susceptibili	Vaccin VHB im. (Engerix-B 20 µg/ml sau Recombivax HB 10 µg/ml), o doză, apoi la 1 și la 6 luni (AII). Titrul de anticorpi Anti-HBs trebuie determinat la o lună după ultima doză de vaccin (BIII)
Virusul gripal	Toți pacienții (anual, înaintea sezonului de gripă)	Vaccin gripal trivalent inactivat (anual): 0,5 ml im. (AIII) (vaccinul viu atenuat este contraindicat tuturor pacienților HIV-pozitivi)
Virusul hepatitei A	Toți pacienții susceptibili cu risc crescut de hepatită A (test hepatită A negativ) (de ex., hepatită cronică, utilizatori de droguri injectabile, homosexuali)	Vaccin hepatitic A: 2 doze (AII), titrul de anticorpi trebuie determinat la o lună de la vaccinare; revaccinare la nevoie dacă CD4 >200 celule/µl (>200 × 10^6/l)(BIII)
Infecție cu virus papiloma uman (HPV)	Femei și bărbați între 13 și 26 de ani	Vaccin HPV tetravalent: o doză, cu repetare la 1, 2 și 6 luni (BIII)

(LCR, lichid cefalorahidian; HIV, virusul imunodeficienței umane; im., intramuscular; iv., intravenos)
Se recomandă tratament de întreținere.
A se vedea Tabelul 40–3 pentru nivelurile recomandărilor bazate pe dovezi.

Pneumocystis carinii (Pneumocystis jirovecii)

- Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* este cea mai întâlnită infecție oportunistă, amenințătoare de viață, la pacienții cu SIDA. Taxonomia acestui microorganism este încă incertă, fiind clasificat atât ca protozoar, cât și ca fung.

TABLOU CLINIC

- Simptomele caracteristice includ febră și dispnee; semnele clinice sunt reprezentate de tahipnee, cu sau fără raluri și crepitații, și tuse neproductivă sau parțial productivă. Radiografia toracică poate evidenția infiltrate difuze și subtile sau poate fi normală, deși infiltratul este interstițial, bilateral. Pacientul poate prezenta minimă hipoxie (presiunea parțială a oxigenului [PaO_2] 80–95 mmHg [10,6–12,6 kPa]), dar în stadiile avansate ale bolii poate fi severă.
- Apariția pneumoniei cu *P. carinii* (PCP) este în general insidioasă, infecția instalându-se pe parcursul câtorva săptămâni. Semnele clinice includ tahipnee, cu sau fără raluri și crepitații, și tuse neproductivă sau parțial productivă, cu durată de câteva săptămâni. În unele cazuri, infecția poate fi fulminantă.

TRATAMENT

- Tratamentul cu **trimetoprim-sulfametoxazol** sau cel cu pentamidină, administrată parenteral, este asociat cu o rată de succes între 60 și 100%. Trimetoprim-sulfametoxazol reprezintă tratamentul de elecție în PCP, dar și în profilaxia post-infecție, atât la pacienții HIV-pozitivi, cât și la cei HIV-negativi.
- Trimetoprim-sulfametoxazol se administrează în doze de 15–20 mg/kg/zi (trimetoprim), divizate în 3–4 prize/zi. Durata tratamentului este, în general, de 21 de zile, dar trebuie să se individualizeze în funcție de răspunsul clinic.
- Tratamentul cu trimetoprim-sulfametoxazol se inițiază, de obicei, pe cale iv. Tratamentul oral poate fi suficient (absorbția după administrare orală este crescută) la pacienții cu infecții moderate sau se poate folosi pentru continuarea tratamentului după obținerea unui răspuns clinic optim în urma tratamentului iv.
- Cele mai frecvente reacții adverse în cazul tratamentului cu trimetoprim-sulfametoxazol sunt erupțiile cutanate (inclusiv sindrom Stevens–Johnson), febră, leucopenie, creșterea transaminazelor serice și trombocitopenie. Incidența acestora este mai mare la pacienții infectați cu HIV comparativ cu cei care nu prezintă infecție.
- Reacțiile adverse ale pentamidinei includ hipotensiune, tahicardie, greață, vărsături, hipoglicemie sau hiperglicemie severe, pancreatită, diabet ireversibil, creșterea transaminazelor serice, nefrotoxicitate, leucopenie și aritmii cardiace.
- Instituirea cât mai precoce a terapiei adjuvante cu glucocorticoizi în schema de tratament a PCP a determinat reducerea riscului de insuficiență respiratorie și creșterea ratei de supraviețuire la pacienții HIV-pozitivi cu PCP moderată până la severă (PaO_2 ≤70 mmHg [≤9,3 kPa]sau gradient [alveolar–arterial] ≥35 mmHg [≥4,7 kPa]).

PROFILAXIE

- În prezent, profilaxia PCP este recomandată tuturor pacienților HIV-pozitivi cu PCP în antecedente. Este recomandată, de asemenea, pacienților infectați cu HIV, cu valori ale limfocitelor CD4 <200 celule/mm³ (de ex., limfocitele CD4 <14% din totalul limfocitelor) sau cu istoric de candidoză orofaringiană.
- Trimetoprim-sulfametoxazol este agentul preferat pentru profilaxia primară și secundară, în doze de un comprimat cu concentrație dublă, pe zi, atât la adulți, cât și la adolescenți.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 126, „Human Immunodeficiency Virus Infection", autori Peter L. Anderson, Thomas N. Kakuda și Courtney V. Fletcher, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 41

Gripa

- *Gripa* este o afecțiune virală asociată cu rate de mortalitate și de spitalizare crescute. Cele mai crescute rate de boală severă, de spitalizare și de mortalitate se înregistrează în rândul persoanelor cu vârsta peste 65 ani, în cazul copiilor mici (cu vârsta sub 2 ani) și al celor cu stări fiziologice sau patologice particulare, incluzând sarcina și afecțiunile cardio-pulmonare.
- Răspândirea infecției se face de la o persoană la alta, prin transmiterea pe cale inhalatorie a particulelor mici de aerosoli respiratorii, care pot apărea atunci când o persoană infectată tușește sau strănută. Perioada de incubație a virusului variază între 1 și 7 zile, cu o perioadă medie de 2 zile. Adulții sunt considerați contagioși începând cu ziua anterioară declanșării simptomelor și încă 7 zile după instalarea bolii, în timp ce la copii perioada de contagiozitate poate dura mai mult de 10 zile de la apariția bolii. Contagiozitatea poate persista de la câteva săptămâni la câteva luni în cazul persoanelor care prezintă imunodeficiențe severe.

TABLOU CLINIC

- Tabloul clinic al gripei este asemănător altor afecțiuni respiratorii.
- Evoluția clinică și rezultatele sunt influențate de vârstă, starea sistemului imunitar, caracteristicile virusului, fumat, comorbidități, sarcină și de gradul de imunizare preexistentă.
- Complicațiile gripei pot include exacerbarea comorbidităților existente, pneumonie virală primară, pneumonie bacteriană secundară sau alte boli respiratorii (de ex., sinuzită, bronșită și otită), encefalopatie, mielită transversă, miozită, miocardită, pericardită și sindrom Reye.

SEMNE ȘI SIMPTOME

- Semnele și simptomele clasice ale gripei includ instalarea rapidă a febrei, mialgie, cefalee, stare generală alterată, tuse neproductivă, durere în gât și rinită.
- Greața, vărsăturile și otita medie sunt adesea întâlnite în cazul copiilor.
- Semnele și simptomele se ameliorează, în mod obișnuit, în 3–7 zile, dar tusea și starea generală alterată pot persista mai mult de 2 săptămâni.

TESTE DE LABORATOR

- Standardul de referință pentru diagnosticul gripei este reacția de polimerizare în lanț a revers-transcriptazei (*reverse-transcription polymerase chain reaction* – RT-PCR) sau cultura virală.
- Testele de diagnostic rapid al gripei (*rapid influenza diagnostic tests* – RIDT), cunoscute și sub numele de teste „lângă pacient" (*point-of-care* – POC), teste de imunofluorescență directă (*direct fluorescence antibody* – DFA) sau indirectă (*indirect fluorescence antibody* – IFA) pentru detectarea anticorpilor virali și analiza prin RT-PCR pot fi utilizate pentru detectarea rapidă a virusului.
- Radiografia toracică trebuie efectuată când este suspectată pneumonia.

PROFILAXIE

- Cea mai eficientă metodă de reducere a mortalității și morbidității ca urmare a gripei este cea de prevenire a infecției prin vaccinare. Măsuri adecvate de control al infecției, cum ar fi igiena mâinilor, aplicarea regulilor de igienă respiratorie (acoperirea gurii în timpul tusei și aruncarea șervețelului după utilizare) și evitarea contactului cu alte persoane reprezintă, de asemenea, măsuri importante de prevenire a răspândirii gripei.
- Vaccinarea anuală este recomandată tuturor indivizilor cu vârsta peste 6 luni, cât și celor care au în grijă copii mai mici de 6 luni (de ex., părinți, educatori, bone).
- Vaccinarea este, de asemenea, recomandată persoanelor care locuiesc și/sau îngrijesc persoane cu risc crescut, cum ar fi aparținătorii și personalul sanitar.
- *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) din SUA a făcut următoarele recomandări privind persoanele alergice la ouă: (a) Vaccinarea cu oricare dintre vaccinurile IIV (vaccin gripal inactivat [*inactivated influenza vaccine*]) sau RIV3 (vaccin gripal recombinant

cu antigene de suprafață [hemaglutinină] – trivalent [*recombinant hemmaglutinin influenza vaccine – trivalent formulation*]) adecvate vârstei, pentru persoanele cu istoric de alergie la ouă manifestată doar prin urticarie. (b) Persoanele cu reacții alergice severe (de ex., cu alte simptome decât urticaria), cum ar fi angioedemul, detresa respiratorie, senzația de leșin, emeza recurentă, sau care necesită adrenalină după expunerea la ouă pot fi imunizate cu orice formă de vaccin autorizat IIV sau RIV3 adecvat vârstei și stării de sănătate. Vaccinul trebuie administrat în unități medicale cu regim de internare sau ambulatoriu (incluzând, dar fără a se limita la spitale, clinici, centre medicale și cabinete medicale), sub supravegherea personalului medical care poate să recunoască și să gestioneze adecvat reacțiile alergice severe. (c) Reacția alergică severă la vaccinul gripal constituie o contraindicație pentru vaccinările ulterioare. (d) Pacienții trebuie ținuți sub observație încă 15 minute după administrarea vaccinului, în vederea reducerii riscului de traumatisme în cazul unei posibile sincope.

✓ Perioadele ideale de vaccinare sunt lunile octombrie sau noiembrie, pentru a permite dezvoltarea și menținerea imunității în perioada de vârf a sezonului gripal.

✓ Cele două vaccinuri disponibile în mod curent pentru profilaxia gripei sunt vaccinul inactivat IIV și LAIV (vaccin gripal cu virus viu atenuat [*live attenuated influenza vaccine*]). Tulpinile specifice incluse în vaccin se modifică în fiecare an în funcție de variabilitatea antigenică.

✓ IIV este aprobat de FDA (*Food and Drug Administration*) din SUA pentru a fi utilizat la indivizi cu vârsta peste 6 luni, indiferent de starea sistemului lor imunitar. Câteva dintre produsele existente pe piață și aprobate pentru diferite categorii de vârstă sunt prezentate în **Tabelul 41–1**.

✓ Beneficiile aduse de vaccinarea antigripală în cazul adulților cu vârsta peste 65 ani includ prevenirea complicațiilor și reducerea riscului de spitalizare și deces din cauza gripei. Cu toate acestea, e posibil ca pacienții din această categorie să dezvolte un răspuns imun mai slab și să rămână susceptibili la infecție.

✓ Cea mai frecventă reacție adversă asociată cu IIV este senzația dureroasă la nivelul locului de injectare, care durează mai puțin de 48 de ore. IIV poate cauza febră și stare generală alterată în cazul persoanelor care nu au fost expuse în prealabil la antigenele virale din vaccin. Reacții alergice (urticarie, anafilaxie) apar rar după vaccinarea antigripală și reprezintă cel mai probabil rezultatul unei reacții la urmele de proteine din ouă prezente în vaccin.

✓ Vaccinarea ar trebui evitată în cazul persoanelor care nu prezintă risc crescut de complicații asociate gripei și care au dezvoltat sindromul Guillain-Barré într-un interval de 6 săptămâni de la administrarea unei doze anterioare de vaccin gripal.

✓ LAIV are în compoziție virusuri vii atenuate și este aprobat pentru administrarea intranazală la persoane sănătoase cu vârsta între 2 ani și 49 de ani (**Tabelul 41–2**). Între avantajele utilizării LAIV se numără ușurința administrării intranazale față de administrarea intramusculară și inducerea potențială a unui răspuns imun ridicat atât la nivelul mucoaselor, cât și sistemic.

✓ LAIV este autorizat pentru a fi utilizat doar la copiii cu vârsta peste 2 ani, parțial din cauza existenței unor date care indică o incidență crescută a astmului și a hiperreactivității bronșice în cazul copiilor cu vârsta sub 5 ani.

✓ Reacțiile adverse asociate în mod obișnuit administrării LAIV includ rinoree, congestie, durere în gât și cefalee.

✓ LAIV nu ar trebui utilizat la pacienții imunodeprimați și nu ar trebui administrat de personal sanitar care prezintă imunosupresie severă.

PROFILAXIE POST-EXPUNERE

- Medicamentele antivirale disponibile pentru profilaxia gripei ar trebui considerate adjuvante, dar care nu înlocuiesc vaccinarea anuală.
- **Amantadina** și **rimantadina** nu mai sunt recomandate, în SUA, pentru profilaxia sau tratamentul gripei, din cauza instalării rapide a rezistenței.
- Inhibitorii neuraminidazei, **oseltamivir** și **zanamivir**, sunt agenți eficienți pentru profilaxia gripei în cazurile de infecție cu virus gripal, confirmate prin teste de laborator, atunci când sunt utilizați pentru profilaxia sezonieră și pentru prevenirea îmbolnăvirilor în cazul persoanelor expuse contactului familial cu bolnavi cu gripă. Posologia recomandată este prezentată în **Tabelul 41–3**. Peramivir nu este autorizat pentru chimioprofilaxie.
- În cazul pacienților care nu au fost vaccinați antigripal și cărora li se administrează profilactic un medicament antiviral, pe perioada sezonului gripal, administrarea acestuia ar trebui continuată pe toată durata activității gripale în comunitate.

TABEL 41–1 *Vaccinuri gripale autorizate pentru diferite categorii de vârstă – SUA, sezonul 2016–2017*

Vaccin	Denumire comercială	Producător	Doze/Prezentare	Conținut de mercur din tiomersal (µg Hg/0,5 ml doză)	Categorie de vârstă	Număr de doze
Inactivat						
IIV3	Fluvirin	Seqirus Vaccines	0,5 ml seringă preumplută	≤1	≥4 ani	1 sau 2[a]
			5 ml flacon multidoză	25	≥4 ani	1 sau 2[a]
IIV3	Afluria	Seqirus	0,5 ml seringă preumplută	0	≥9 ani	1
			5 ml flacon multidoză	24,5	≥9 ani cu ac/seringă sau între 18–64 ani cu injector cu jet	1
ccIIV4	Flucelvax tetravalent	Seqirus Vaccines	0,5 ml seringă preumplută	0	≥4 ani	1
RIV3	Flublok	Protein Sciences	0,5 ml flacon monodoză	0	≥18 ani	1
IIV3 Doză crescută	Fluzone HD	Sanofi Pasteur	0,5 ml seringă preumplută	0	≥65 ani	1
aIIV3	Fluad	Seqirus	0,5 ml seringă preumplută monodoză	0	≥65 ani	1
IIV4	Flulaval tetravalent	ID Biomedical Corporation	5 ml flacon multidoză	<25	≥3 ani	1
IIV4	Fluarix tetravalent	GlaxoSmithKline	0,5 ml seringă preumplută	0	≥3 ani	1
IIV4	Fluzone tetravalent	Sanofi Pasteur	0,25 ml seringă preumplută	0	≥6–35 luni	1 sau 2[a]
			0,5 ml seringă preumplută	0	≥36 luni	1 sau 2[a]
			0,5 ml flacon monodoză	0	≥36 luni	1 sau 2[a]
			5 ml flacon multidoză	25	≥6 luni	1 sau 2[a]

(*continuare*)

TABEL 41–1 Vaccinuri gripale autorizate pentru diferite categorii de vârstă – SUA, sezonul 2016–2017 (*continuare*)

Vaccin	Denumire comercială	Producător	Doze/Prezentare	Conținut de mercur din tiomersal (µg Hg/0,5 ml doză)	Categorie de vârstă	Număr de doze
IIV4 intradermic	Fluzone Intradermal tetravalent	Sanofi Pasteur	0,1 ml sistem microinjectare preumplut	0	18–64 ani	1[b]
LAIV	FluMist tetravalent[c]	MedImmune	0,2 ml spray	0	2–49 ani	1 sau 2[d]

(LAIV, vaccin gripal viu atenuat [*live-attenuated influenza vaccine*]; IIV3, vaccin gripal inactivat trivalent [*trivalent inactivated influenza vaccine*]; IIV4, vaccin gripal inactivat tetravalent [*quadrivalent inactivated influenza vaccine*]; ccIIV3, vaccin gripal inactivat trivalent, obținut prin culturi celulare [*cell culture-based trivalent inactivated influenza vaccine*]; RIV3, vaccin gripal recombinant trivalent [*recombinant trivalent influenza vaccine*]; aIIV3, vaccin gripal inactivat, cu adjuvant, trivalent, doză standard [*adjuvanted inactivated influenza vaccine, trivalent, standard dose*])

[a]Două doze administrate la interval de cel puțin 1 lună distanță sunt recomandate în cazul copiilor cu vârsta între 6 luni și 9 ani, care sunt vaccinați gripal pentru prima dată sau care au primit o doză în primul an de vaccinare în timpul sezonului gripal anterior.

[b]*Administrat intradermic*. O doză de 0,1 ml conține 9 µg din fiecare antigen (27 µg în total).

[c]ACIP recomandă ca FLumist (LAIV4) să nu fie utilizat în sezonul 2016–2017.

[d]Două doze administrate la o distanță de 4 săptămâni sunt recomandate copiilor cu vârsta între 2 și 9 ani, care sunt vaccinați gripal pentru prima dată.

TABEL 41–2 Comparație între vaccinul gripal inactivat (IIV) și vaccinul gripal viu atenuat (LAIV)

Caracteristică	IIV (IIV3/IIV4)	LAIV
Grupa de vârstă pentru care este aprobată administrarea	>6 luni	2–49 ani
Cerințe privind statusul imun	Imunocompetenți sau imunocompromiși	Imunocompetenți
Caracteristici virale	Virusuri gripale A (H3N2), A (H1N1) și B inactivate (omorâte)	Virusuri gripale A (H3N2), A (H1N1) și B vii atenuate
Cale de administrare	Intramuscular/intradermic	Intranazal
Răspunsul sistemului imunitar	Nivel crescut de anticorpi IgG serici	Nivel mai scăzut de IgG și nivel crescut de IgA în secreția mucoasă

- În timpul sezonului gripal, profilaxia ar trebui luată în considerare la următoarele grupe de pacienți:
  - ✓ Persoane cu risc crescut de îmbolnăvire severă și/sau complicații, care nu pot fi vaccinate.
  - ✓ Persoane cu risc crescut de îmbolnăvire severă și/sau complicații, care sunt vaccinate după apariția activității gripale în comunitatea respectivă, deoarece dezvoltarea unui titru suficient de anticorpi necesită o perioadă de ~2 săptămâni.
  - ✓ Persoane cu imunodeficiențe severe sau care au un răspuns inadecvat după vaccinare (de ex., infecție în stadiu avansat cu virusul imunodeficienței umane [*human immunodeficiency virus* – HIV], pacienți cu tratament imunosupresiv), după contact cu o persoană infectată.
  - ✓ Rezidenții centrelor de îngrijire pe termen lung, indiferent de statusul vaccinării, în cazul izbucnirii unei epidemii în instituția respectivă.
- LAIV nu trebuie administrat mai devreme de 48 de ore de la întreruperea terapiei antivirale antigripale, iar medicamentele antivirale antigripale nu trebuie utilizate în următoarele 2 săptămâni după administrarea LAIV, deoarece acestea inhibă replicarea virusului gripal.
- Femeile însărcinate, indiferent de trimestru, ar trebui vaccinate antigripal cu IIV, nu cu LAIV.
- Derivații de adamantan și inhibitorii neuraminidazei nu sunt recomandați pe perioada sarcinii, din cauza posibilelor efecte asupra fătului.
- Persoanele imunocompromise ar trebui vaccinate anual împotriva gripei cu IIV, nu cu LAIV.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: cele patru obiective principale ale tratamentului gripei sunt următoarele: (1) controlul simptomelor, (2) prevenirea complicațiilor, (3) reducerea absenteismului de la locul de muncă și/sau de la școală și (4) prevenirea răspândirii infecției.
- Medicamentele antivirale au eficacitatea maximă dacă tratamentul este inițiat în decurs de 48 de ore de la apariția bolii. Medicamentele adjuvante, cum ar fi paracetamolul, antipiretic, sau un antihistaminic, pentru ameliorarea rinitei, pot fi utilizate concomitent cu medicația antivirală.
- Pacienții cu gripă trebuie să beneficieze de odihnă corespunzătoare și să își mențină un nivel scăzut al activității. Este recomandată pauza de la locul de muncă și/sau de la școală, pentru repaus la pat și pentru evitarea răspândirii bolii. Trebuie asigurat un aport adecvat de lichide. Comprimatele pentru tuse/de supt, ceaiul cald sau supa pot fi benefice în controlul simptomelor (tuse și durere în gât).

TABEL 41–3 Posologia zilnică recomandată pentru medicamentele antivirale în profilaxia și tratamentul gripei – Statele Unite

Medicament	Tratament – adulți	Profilaxie – adulți[a]	Tratament – copii[b]	Profilaxie – copii[c]
Oseltamivir	O capsulă de 75 mg de 2 ori pe zi, timp de 5 zile	O capsulă de 75 mg, zilnic	<1 an: 3 mg/kg/doză de 2 ori/zi 9–11 luni[d]: 3,5 mg/kg/doză de 2 ori/zi ≥1 an ≤15 kg: 30 mg de 2 ori/zi 16–23 kg: 45 mg de 2 ori/zi 23–40 kg: 60 mg de 2 ori/zi >40 kg: 75 mg de 2 ori/zi Durata tratamentului: 5 zile în toate cazurile	3–8 luni, 3 mg/kg/doză zilnic Nerecomandat sub 3 luni 9–11 luni, 3,5 mg/kg/doză zilnic ≥1 an ≤15 kg: 30 mg zilnic 16–23 kg: 45 mg zilnic 23–40 kg: 60 mg zilnic >40 kg: 75 mg zilnic Durata tratamentului: 10 zile în toate cazurile
Zanamivir	2 inhalații de 2 ori/zi, timp de 5 zile	2 inhalații zilnic	2 inhalații de 2 ori/zi, timp de 5 zile pentru copii ≥7 ani	2 inhalații zilnic pentru copii ≥5 ani, timp de 10 zile
Peramivir[e]	600 mg în perfuzie iv. timp de 15–30 minute, doză unică	Nu	Nu	Nu
Rimantadină[f]	200 mg/zi în una sau două prize, timp de 7 zile	200 mg/zi în una sau două prize	1–9 ani sau <40 kg: 6,6 mg/kg/zi divizate în două prize zilnice (maximum 150 mg/zi) ≥10 ani: 200 mg/zi în una sau două prize Durata tratamentului: 5–7 zile	1–9 ani: 5 mg/kg zilnic (maximum 150 mg/zi) ≥10 ani: 200 mg/zi în una sau două prize

Amantadină[f]	*200 mg/zi în una sau două prize, continuând încă 24–48 ore după rezoluția simptomelor*	Doze similare ca și în cazul tratamentului	>12 ani: aceleași doze ca la adulți 1–9 ani: 5 mg/kg/zi în una sau două prize; maximum 150 mg/zi ≥10–12 ani: 100 mg oral, de 2 ori/zi	Doze similare ca și în cazul tratamentului

[a]Dacă se administrează vaccin gripal, profilaxia poate fi întreruptă după 14 zile de la vaccinare, în cazul persoanelor neinstituționalizate. Dacă profilaxia este administrată post-expunere, ar trebui continuată încă 10 zile de la ultima expunere. La persoanele cu risc crescut de complicații ale gripei, dar la care vaccinarea este contraindicată sau posibil ineficientă, chimioprofilaxia ar trebui continuată pe întreaga perioadă a activității gripale în comunitate, în timpul sezonului gripal.

[b]Doza de oseltamivir pentru prematuri - <38 săptămâni, 1 mg/kg/doză la fiecare 12 ore; 38–40 săptămâni, 1,5mg/kg/doză la fiecare 12 ore; >40 săptămâni, 3mg/kg/doză la fiecare 12 ore.

[c]Dozele alternative recomandate de ghidurile IDSA/PIDS (*Infectious Diseases Society of America/Pediatric Infectious Diseases Society*) (2011) sunt: 3–8 luni – 3 mg/kg/doză zilnic; 9–23 luni – 3,5 mg/kg/doză zilnic.

[d]Posologie off-label.

[e]Autorizat pentru utilizare doar la adulți ≥18 ani. Se ajustează doza dacă clearance-ul creatininei <50 ml/min (<0,83 ml/s).

[f]*Notă:* Cu toate că amantadina și rimantadina au fost utilizate în trecut pentru tratamentul și profilaxia infecției cu virus gripal A, din cauza rezistenței crescute, CDC (*US Centers for Disease Control and Prevention*) din SUA nu mai recomandă utilizarea acestor agenți pentru tratamentul și/sau profilaxia gripei.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

- Inhibitorii neuraminidazei, oseltamivir și zanamivir, sunt singurele medicamente antivirale disponibile pentru tratamentul și profilaxia gripei. Peramivir administrat iv. este un alt inhibitor al neuraminidazei, aflat în studii pentru tratamentul gripei. Derivații de adamantan (amantadina și rimantadina) nu mai sunt recomandați, din cauza rezistenței crescute a virusurilor gripale.
- Oseltamivir, zanamivir și **peramivir** sunt active atât asupra virusurilor gripale A, cât și B. Dacă sunt administrate în primele 48 de ore de la apariția bolii, oseltamivir și zanamivir pot reduce durata bolii cu ~1 zi, comparativ cu placebo. Beneficiile sunt direct proporționale cu momentul inițierii terapiei, ideal fiind în primele 12 ore de la apariția bolii.
- Oseltamivir este autorizat pentru administrare în cazul pacienților cu vârsta mai mare de 14 zile; zanamivir în cazul celor peste 7 ani și peramivir pentru cei în vârstă de cel puțin 18 ani. Dozele recomandate variază în funcție de medicament și vârstă (a se vedea **Tabelul 41-3**). Durata recomandată a tratamentului pentru oseltamivir și zanamivir este de 5 zile, iar pentru peramivir, o doză unică.
- Complicațiile neuropsihiatrice, cum ar fi delirul, convulsiile, halucinațiile și auto-vătămarea, au fost raportate în urma tratamentului cu oseltamivir și peramivir, în cazul pacienților pediatrici.
- Oseltamivir și zanamivir au fost utilizate în timpul sarcinii, dar nu există date clinice solide cu privire la siguranța acestora. Atât derivații de adamantan, cât și inhibitorii neuraminidazei sunt excretați în laptele matern și ar trebui evitați la mamele care alăptează. În cazul acestor categorii de pacienți, cu risc crescut de boală severă și complicații asociate gripei, sunt necesare studii suplimentare.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Pacienții ar trebui monitorizați zilnic pentru rezoluția semnelor și simptomelor asociate gripei, cum ar fi febra, mialgia, cefaleea, starea generală alterată, tusea neproductivă, durerea în gât și rinita. Aceste semne și simptome se ameliorează, în mod obișnuit, în aproximativ o săptămână. Dacă pacientul continuă să prezinte semne și simptome ale bolii mai mult de 10 zile sau simptomele se agravează după 7 zile, se recomandă un consult medical, deoarece aceasta poate indica o infecție bacteriană secundară.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 109, „Influenza", autor Jessica C. Njoku, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 42

Infecțiile intraabdominale

- Infecțiile intraabdominale sunt cele care se dezvoltă în spațiul peritoneal sau retroperitoneal. Pe parcursul acestui capitol sunt discutate două tipuri generale de infecții intraabdominale: peritonita și abcesul.
- Peritonita este definită ca răspunsul inflamator acut al mucoasei peritoneale la contactul cu microorganisme, substanțe chimice, radiații sau ca urmare a leziunilor produse de corpi străini. Poate fi clasificată în primară și secundară. În cazul peritonitei primare, e posibil să nu se evidențieze prezența unui focar intraabdominal. Peritonita secundară apare în contextul unei infecții primare intraabdominale.
- Un abces este o colecție purulentă de lichid, separată de țesutul înconjurător printr-un perete format din celule inflamatorii și organe adiacente. De obicei, conține resturi de țesut necrozat, bacterii și celule inflamatorii.

FIZIOPATOLOGIE

- **Tabelul 42–1** prezintă câteva dintre cauzele posibile ale peritonitei bacteriene. Apendicita este cel mai frecvent caz de abces. Infecția intraabdominală apare ca urmare a penetrării bacteriilor în spațiul peritoneal sau retroperitoneal sau ca urmare a colecțiilor bacteriene la nivelul organelor intraabdominale. În cazul peritonitei asociate dializei peritoneale, flora bacteriană tegumentară este introdusă prin cateterul peritoneal.
- În peritonita primară, bacteriile pot pătrunde în abdomen prin circulația sanguină sau sistemul limfatic, prin translocarea prin peretele intestinal, prin intermediul cateterului permanent de dializă peritoneală sau prin trompele uterine, la femei.
- În peritonita secundară, cel mai frecvent, bacteriile migrează în peritoneu sau retroperitoneu din tractul gastrointestinal (GI), ca urmare a distrucției integrității acestuia, cauzată de boli sau leziuni traumatice.
- În cazul unei invazii bacteriene masive în întreaga cavitate peritoneală, procesul inflamator este generalizat la nivelul mucoasei peritoneale. Acumularea intraperitoneală (al treilea spațiu vascular) de lichide și proteine poate determina reducerea volumului de sânge circulant și instalarea șocului.
- Peritonita duce frecvent la deces, ca urmare a insuficienței multiple de organ. Consecințele hipovolemiei și ale efectelor endotoxinelor sunt hipotensiunea și șocul.
- Abcesul este rezultatul acțiunii combinate a celulelor inflamatorii (de ex., neutrofile), a bacteriilor, fibrinei și a altor componente inflamatorii. În interiorul abcesului tensiunea de oxigen este scăzută, favorizând dezvoltarea bacteriilor anaerobe.

MICROBIOLOGIE

- Peritonita bacteriană primară este adesea cauzată de un singur tip de microorganisme. La copii, patogenul este de regulă *Streptococcus* de grup A, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* sau specii de *Bacteroides*. În cazul în care peritonita apare în asociere cu ascita cirotică, cel mai frecvent se izolează *E. coli*.
- Peritonita, la pacienții care efectuează dializă peritoneală, este cel mai adesea cauzată de microorganismele comune de la nivelul tegumentului: stafilococi coagulazo-negativi, *Staphylococcus aureus*, streptococi și enterococi. Bacteriile Gram-negative care cauzează infecțiile asociate dializei peritoneale sunt *E. coli*, *Klebsiella* și *Pseudomonas*.
- Infecțiile intraabdominale secundare sunt adesea polimicrobiene. Numărul mediu de microorganisme identificate în izolatele din regiunile intraabdominale infectate variază între 2,9 și 3,7, incluzând o medie de 1,3 până la 1,6 aerobi și de 1,7 până la 2,1 anaerobi. Frecvențele cu care au fost izolate diferitele tulpini bacteriene în infecțiile intraabdominale sunt prezentate în **Tabelul 42–2.**
- Asocierea microorganismelor aerobe și anaerobe pare să crească în mare măsură severitatea infecției. În infecțiile intraabdominale, bacteriile facultativ anaerobe pot furniza un mediu favorabil pentru dezvoltarea bacteriilor anaerobe.

TABEL 42-1 Cauze de peritonită bacteriană

Peritonită bacteriană primară (spontană)
Dializă peritoneală
Ciroză cu ascită
Sindrom nefrotic
Peritonită bacteriană secundară
Cauze diverse
Diverticulită
Apendicită
Boli inflamatorii intestinale
Salpingită
Infecții ale tractului biliar
Pancreatită necrozantă
Neoplasme
Obstrucție intestinală
Perforație
Probleme mecanice GI
Orice cauză de obstrucție a intestinului subțire (aderențe, hernie)
Cauze vasculare
Ocluzie venoasă sau a arterei mezenterice (fibrilație atrială)
Ischemie mezenterică fără ocluzie
Traumatisme
Traumatism abdominal închis cu ruptură de intestin
Traumatism abdominal penetrant
Perforație intestinală iatrogenă (endoscopie)
Evenimente intraoperatorii
Transplantul de organe solide în abdomen
Contaminare peritoneală în timpul intervențiilor chirurgicale abdominale
Scurgere din anastomoza GI

(GI, gastrointestinal)

- Bacteriile aerobe enterice și cele anaerobe sunt deopotrivă patogene în infecțiile intraabdominale. Bacteriile aerobe, în special *E. coli*, par a fi responsabile pentru mortalitatea precoce în peritonită, în timp ce bacteriile anaerobe sunt patogeni majori în abcese, predominant fiind *Bacteroides fragilis*.
- Rolul *Enterococcus* ca patogen nu este clar. Infecția enterococică apare mai frecvent în peritonita postoperatorie, în prezența factorilor de risc specifici, indicând insuficiența mecanismelor de apărare ale gazdei, sau în urma utilizării antibioticelor cu spectru larg.

TABLOU CLINIC

- Infecțiile intraabdominale prezintă un spectru larg de caracteristici clinice, care depind adesea de procesul specific al bolii, de localizarea și extinderea contaminării bacteriene și de factorii concomitenți ce țin de gazdă. Pacienții cu peritonită primară prezintă un tablou clinic diferit de cei cu peritonită secundară (**Tabelul 42-3**).
- Dacă peritonita rămâne netratată, pacientul poate prezenta șoc hipovolemic din cauza pierderii de fluide în peritoneu, în peretele intestinal sau în lumen. Acesta poate fi însoțit de sepsis generalizat. Abcesul intraabdominal poate reprezenta o provocare pentru stabilirea diagnosticului, deoarece simptomele nu sunt nici specifice, nici dramatice.
- Consecințele globale ale infecțiilor intraabdominale depind de cinci factori-cheie: dimensiunea inoculului, virulența microorganismelor, prezența factorilor favorizanți care facilitează infecția în cavitatea peritoneală, starea corespunzătoare a mecanismelor de apărare ale gazdei și alegerea corectă a tratamentului inițial.

TABEL 42–2 Patogeni izolați de la pacienți cu infecție intraabdominală

	Peritonită secundară (%)	Infecție dobândită în comunitate (%)	Infecție asociată asistenței medicale (%)
Bacterii Gram-negative			
Escherichia coli	32–61	29	22,5
Enterobacter	8–26	5,2	8,0
Klebsiella	6–26	2,8	4,5
Proteus	4–23	1,7	2,4
Pseudomonas	5–13	5	13
Bacterii Gram-pozitive			
Enterococcus	18–24	10,6	18
Streptococcus	6–55	13,7	10
Staphylococcus	6–16	3,1	4,8
Bacterii anaerobe			
Bacteroides	25–80	13,7	10,3
Clostridium	5–18	3,5	3,4
Fungi	2–5	3	4

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: corectarea procesului patologic intraabdominal sau a leziunilor care au cauzat infecția și drenajul colecției de materie purulentă (de ex., abcesul). Un obiectiv secundar este eradicarea infecției fără complicații majore ale sistemului de organe sau efecte adverse ale tratamentului.
- Cele trei modalități importante de tratament al infecțiilor intraabdominale sunt: drenajul chirurgical prompt al zonei infectate, resuscitarea hemodinamică și suportul funcțiilor vitale, precum și administrarea precoce a terapiei antimicrobiene adecvate pentru a trata infecția care nu a fost înlăturată prin intervenție chirurgicală.
- Antimicrobienele sunt un adjuvant important al procedurilor de drenaj în tratamentul infecțiilor intraabdominale; totuși, utilizarea acestora în absența intervenției chirurgicale este, de obicei, inadecvată. În cele mai multe cazuri de peritonită primară, pot să nu fie necesare procedurile de drenaj, astfel încât agenții antimicrobieni devin baza terapiei.
- În faza incipientă a infecției intraabdominale grave, ar trebui acordată atenție menținerii funcțiilor sistemului de organe. În cazul peritonitei generalizate, este necesară administrarea de volume mari de lichide iv. pentru a restabili volumul vascular, a îmbunătăți funcția cardiovasculară și a menține corespunzătoare perfuzia și oxigenarea tisulare.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- Peritonita secundară este tratată chirurgical, procedura fiind denumită „controlul sursei", care se referă la măsurile fizice întreprinse pentru eradicarea focarului de infecție. Pentru a corecta cauza peritonitei se poate folosi laparotomia abdominală.
- Resuscitarea lichidiană agresivă are rolul de a atinge sau a menține volumul intravascular corespunzător pentru asigurarea adecvată a debitului cardiac, a perfuziei tisulare și corectarea acidozei.
- Campania de supraviețuire în sepsis (*The Surviving Sepsis Campaign*): în *International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock* apar următoarele recomandări de tratament în timpul primelor 6 ore sau de resuscitare: (a) presiunea venoasă centrală (PVC) 8–12 mmHg, (b) presiunea arterială medie (PAM) minimum 65 mmHg și (c) menținerea debitului urinar de minimum 0,5 ml/kg/h.

TABEL 42–3 Tabloul clinic al peritonitei

Peritonita primară
Generalități
Pacientul nu este obligatoriu în stare de suferință acută, mai ales cei supuși dializei peritoneale.
Semne și simptome
Pacientul poate acuza pierderea apetitului, flatulență, greață, vărsături (câteodată cu diaree) și sensibilitate abdominală.
Temperatura corporală poate fi doar ușor crescută sau normală la pacienții care efectuează dializă peritoneală.
Sunetele intestinale sunt hipoactive.
La pacientul cirotic se poate agrava encefalopatia.
Lichid dializat tulbure în dializa peritoneală.
Teste de laborator
Pacientul poate prezenta numărul de leucocite doar ușor crescut.
Lichidul ascitic conține, de obicei, mai mult de 250 leucocite/mm^3 (0,25 × 10^9/l), iar bacteriile pot fi evidențiate prin colorația Gram a unei probe centrifugate.
La 60%–80% dintre pacienții cu ascită cirotică, colorația Gram este negativă.
Alte teste diagnostice
Cultura din dializatul peritoneal sau din lichidul ascitic ar trebui să fie pozitivă, în special dacă este colectat înaintea inițierii antibioterapiei.
Procalcitonina, coroborată cu examenul clinic, este un test sensibil pentru peritonita bacteriană.
Peritonita secundară
Semne și simptome
Durere abdominală generalizată
Tahipnee
Tahicardie
Greață și vărsături
Temperatura corporală este inițial normală, apoi crește la 37,8–38,9°C (100–102°F) în primele ore și poate continua să crească în următoarele ore.
Hipotensiune, hipoperfuzie și șoc, dacă volemia nu este restabilită.
Debit urinar scăzut din cauza depleției volumului vascular
Examen fizic
Apărare musculară abdominală involuntară, care evoluează la contractură involuntară, neprovocată și contractură generalizată („abdomen de lemn").
Sensibilitate și distensie abdominale
Sunete intestinale slabe, care dispar în timp.
Teste de laborator
Leucocitoză (15 000–20 000 WBC/mm^3 [15 × 10^9 până la 20 × 10^9/l]), cu neutrofilie predominantă și un procent crescut de neutrofile imature (în bandă)
Hematocrit și azot ureic seric crescute din cauza deshidratării
Starea pacientului evoluează de la alcaloză precoce cauzată de hiperventilație și emeză la acidoză metabolică.
Alte teste diagnostice
Radiografiile abdominale pot fi utile, evidențiind frecvent prezența aerului în abdomen (indicând perforație intestinală) sau distensia intestinului subțire sau gros.

(WBC, leucocite [*white blood cells*])

- În prima oră de tratament, poate fi necesară administrarea unui volum considerabil de soluții iv. (soluție Ringer lactat), pentru a restabili volumul intravascular. Apoi, se poate continua administrarea de până la 1 l/h timp de câteva ore, până la restabilirea balanței hidrice.
- La pacienții cu pierderi semnificative de sânge (hematocrit ≤25%), ar putea fi necesară administrarea de sânge, în general, sub formă de concentrat eritrocitar.
- Nutriția enterală sau parenterală facilitează îmbunătățirea funcției imunologice și vindecarea plăgii pentru a asigura recuperarea.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

- Obiectivele terapiei antimicrobiene sunt: controlul bacteriemiei și stabilizarea focarelor metastatice de infecție, reducerea complicațiilor supurative după contaminarea bacteriană, precum și prevenirea extinderii locale a infecției.
- Un tratament antimicrobian empiric, stabilit în funcție de etiologia probabilă, ar trebui inițiat precoce, în cazul suspiciunii de infecție intraabdominală.

Recomandări

- **Tabelul 42–4** prezintă tratamentele de primă linie și alte variante propuse pentru infecțiile intraabdominale complicate, dobândite în comunitate. Recomandările privind tratamentul antimicrobian inițial al anumitor infecții intraabdominale sunt prezentate în **Tabelul 42–5.**
- Principiile de tratament bazate pe evidențe pentru infecțiile intraabdominale complicate se regăsesc în **Tabelul 42–6.**
- În cazul peritonitei asociate dializei peritoneale cronice, selectarea unui anumit antibiotic sau a unei asocieri de antibiotice ar trebui să se facă pe baza rezultatelor culturii și a datelor de susceptibilitate microbiană. Dacă datele microbiologice nu sunt disponibile, ar trebui inițiat tratamentul empiric.
- În cazul infecțiilor intraabdominale stabilite, pentru majoritatea pacienților sunt suficiente 4–7 zile de terapie antimicrobiană.
- Se preferă administrarea intraperitoneală a antibioticelor în locul terapiei iv., în tratamentul peritonitei asociate dializei peritoneale continue ambulatorii. Regimul antibiotic inițial ar trebui să fie activ atât împotriva microorganismelor Gram-pozitive, cât și a celor Gram-negative.

TABEL 42–4 Agenți antimicrobieni recomandați pentru tratamentul infecțiilor intraabdominale complicate, dobândite în comunitate, la adulți

Agenți recomandați pentru infecții ușoare-moderate	Agenți recomandați pentru infecții cu risc înalt sau severitate crescută
Monoterapie	
Cefoxitină[a] Moxifloxacină[b] Ertapenem[c]	Piperacilină–tazobactam Imipenem–cilastatină[c], meropenem[c], doripenem[c]
Asocieri medicamentoase	
Cefazolină[a], cefuroximă[a], ceftriaxonă, cefotaximă, fiecare în asociere cu metronidazol Ciprofloxacină[b] sau levofloxacină[b], fiecare în asociere cu metronidazol	Cefepimă sau ceftazidimă, fiecare în asociere cu metronidazol Ciprofloxacină[b] sau levofloxacină[b], fiecare în asociere cu metronidazol

[a]Utilizarea empirică a cefalosporinelor de generațiile întâi și a doua ar trebui evitată dacă antibiogramele locale nu indică >80% până la 90% sensibilitate a *E. coli* față de acești agenți.
[b]Utilizarea chinolonelor poate duce la eșec terapeutic din cauza creșterii rezistenței patogenilor enterici, inclusiv a *E. coli*. Utilizarea empirică a chinolonelor ar trebui evitată dacă antibiogramele locale nu arată >80% până la 90% sensibilitate a *E. coli* față de chinolone.
[c]Carbapenemele ar trebui rezervate pentru situațiile în care există risc crescut de rezistență la alți agenți.

TABEL 42–5 Recomandări pentru administrarea empirică a agenților antimicrobieni în infecțiile intraabdominale

	Primă linie	Alte variante
Peritonită bacteriană primară (spontană)		
Ciroză	Ceftriaxonă, cefotaximă	1. Piperacilină–tazobactam, carbapeneme 2. Aztreonam asociat cu un agent activ pe *Streptococcus* spp. (de ex., vancomicină) sau chinolone cu activitate semnificativă pe *Streptococcus* spp. (levofloxacină, moxifloxacină)
Dializă peritoneală	Tratamentul empiric inițial ar trebui sa fie activ atât pe patogeni Gram-pozitivi (inclusiv *S. aureus*), cât și pe Gram-negativi: un agent activ pe Gram-pozitivi (cefalosporină de generația întâi sau vancomicină) plus un agent activ pe Gram-negativi (cefalosporină de generația a treia sau aminoglicozide)	1. Cefepima sau carbapenemele pot fi utilizate în monoterapie 2. În locul ceftazidimei sau cefepimei se poate folosi aztreonam sau o aminoglicozidă, atât timp cât se asociază cu un agent activ pe Gram-pozitivi 3. Chinolonele pot fi utilizate în locul unui agent activ pe Gram-negativi dacă permite susceptibilitatea locală
	1. *Staphylococcus* spp.: oxacilină/nafcilină sau cefalosporină de generația întâi	1. Vancomicina ar trebui utilizată dacă se suspectează *Staphylococcus* spp. meticilino-rezistent 2. În cazul *S. aureus* meticilino-rezistent, se asociază rifampicină la vancomicină, pentru 5–7 zile
	2. *Streptococcus* sau *Enterococcus*: ampicilină	1. Se poate asocia o aminoglicozidă în caz de *Enterococcus* spp. 2. În mod ideal, pentru tratamentul infecției cu *Enterococcus* spp. rezistentă la ampicilină și vancomicină ar trebui utilizat fie linezolid, fie daptomicină
	3. Bacili aerobi Gram-negativi: ceftazidimă sau cefepimă	Tratamentul ar trebui stabilit pe baza testelor de sensibilitate *in vitro*
	4. *Pseudomonas aeruginosa*: doi agenți cu mecanism de acțiune diferit, de exemplu o chinolonă orală asociată cu ceftazidimă, cefepimă, tobramicină sau piperacilină	
Peritonită bacteriană secundară		

Peritonită bacteriană secundară		
Ulcer peptic perforat	*Cefalosporine de generația întâi*	1. Ceftriaxonă, cefotaximă sau cefalosporine antianaerobi[a]
Altele	Cefalosporine de generația a treia sau a patra cu metronidazol, piperacilină–tazobactam sau carbapeneme	1. Ciprofloxacină[b] sau levofloxacină[b], fiecare cu metronidazol, sau moxifloxacină[b] în monoterapie 2. Aztreonam cu vancomicină și metronidazol 3. Cefalosporine antianaerobi[a]
Abces		
General	Cefalosporine de generația a treia sau a patra cu metronidazol sau piperacilină–tazobactam	1. Imipenem–cilastatină, meropenem, doripenem sau ertapenem 2. Ciprofloxacină[b] sau levofloxacină[b], fiecare cu metronidazol, sau moxifloxacină în monoterapie
Ficat	Ca mai sus	Se utilizează metronidazol dacă se suspectează abces hepatic amoebic
Splină	Ceftriaxonă sau cefotaximă	Moxifloxacină[b] sau levofloxacină[b]
Alte infecții intraabdominale		
Apendicită	Aceeași abordare ca la infecțiile intraabdominale complicate dobândite în comunitate	
Colecistită acută dobândită în comunitate	Ceftriaxonă sau cefotaximă	Infecție severă, piperacilină/tazobactam, carbapeneme anti-pseudomonas, aztreonam cu metronidazol
Colangită	Ceftriaxonă sau cefotaximă, fiecare cu sau fără metronidazol	Vancomicină cu aztreonam, cu sau fără metronidazol
Contaminare acută din traumatisme abdominale	Cefalosporine antianaerobe sau metronidazol asociat cu ceftriaxonă sau cu cefotaximă	1. Piperacilină/tazobactam sau o carbapenemă 2. Ciprofloxacină[b] sau levofloxacină[b], fiecare cu metronidazol, sau moxifloxacină în monoterapie

[a]Cefoxitină sau ceftizoximă; administrarea empirică a acestor agenți ar trebui evitată dacă antibiogramele locale nu indică >80% până la 90% sensibilitate a *E. coli* față de aceștia.
[b]Utilizarea chinolonelor poate duce la eșec terapeutic din cauza creșterii rezistenței patogenilor enterici, inclusiv a *E. coli*. Utilizarea empirică a chinolonelor ar trebui evitată dacă antibiogramele locale nu arată >80% până la 90% sensibilitate a *E. coli* față de chinolone.

TABEL 42-6 Recomandări bazate pe evidențe pentru tratamentul infecțiilor intraabdominale complicate

	Gradul recomandării[a]
Elementele unei intervenții adecvate	
În aproape toate cazurile, pentru pacienții cu infecție intraabdominală este recomandată aplicarea unei proceduri adecvate pentru controlul sursei și drenajul focarelor, controlul contaminării peritoneale continue prin deviere sau rezecție și restabilirea funcțiilor anatomo-fiziologice, în măsura posibilităților.	B-2
Infecții dobândite în comunitate, de severitate ușoară-moderată, la adulți	
Antibioticele utilizate pentru tratamentul empiric ar trebui să fie active pe aerobii enterici Gram-negativi, bacilii facultativ anaerobi și streptococii enterici Gram-pozitivi.	A-1
Nu sunt necesare regimuri cu acțiune importantă anti-pseudomonas.	A-1
Acoperirea empirică a *Enterococcus* nu este necesară.	A-1
Nu este recomandată utilizarea agenților indicați în tratamentul infecțiilor mai severe și al celor asociate asistenței medicale, deoarece aceste regimuri pot avea un risc de toxicitate crescut și pot favoriza rezistența microbiană.	B-2
Infecții dobândite în comunitate, cu risc înalt sau severitate crescută, la adulți[b]	
Utilizarea empirică a regimurilor antimicrobiene cu spectru larg de activitate asupra microorganismelor Gram-negative, inclusiv *Pseudomonas* spp., precum meropenem, imipenem–cilastatină, doripenem, piperacilină–tazobactam, ciprofloxacină sau levofloxacină în asociere cu metronidazol sau ceftazidimă sau cefepimă în asociere cu metronidazol, este recomandată pacienților cu infecție severă.	A-1
Aztreonam plus metronidazol este alternativa terapeutică, dar se recomandă asocierea unui agent activ asupra cocilor Gram-pozitivi.	B-3
Infecții asociate asistenței medicale, la adulți	
Terapia antibiotică empirică a infecției intraabdominale asociate asistenței medicale ar trebui condusă în funcție de rezultatele microbiologice locale.	A-2
Pentru a asigura tratamentul empiric împotriva patogenilor posibili, poate fi necesară politerapie care include agenți antimicrobieni cu spectru larg de activitate asupra bacililor aerobi Gram-negativi și a celor facultativ anaerobi. Acești agenți includ meropenem, imipenem–cilastatină, doripenem, piperacilină–tazobactam, ceftazidimă sau cefepimă în asociere cu metronidazol. Poate fi necesară administrarea de aminoglicozide sau colistin.	B-3

Agenți antimicrobieni nerecomandați

Asocierea ampicilină–sulbactam nu este recomandată din cauza gradului ridicat de rezistență a *E. coli* dobândită în comunitate — B-2

E. coli rezistentă la chinolone este frecventă în anumite comunități, astfel încât chinolonele ar trebui utilizate doar dacă datele provenite din spitale indică cel puțin 90% sensibilitate a *E. coli* față de acestea. — A-2

Cefotetanul și clindamicina nu sunt recomandate din cauza creșterii prevalenței rezistenței *Bacteroides fragilis* față de acestea. — B-2

Datorită disponibilității agenților cu toxicitate mai redusă, care s-au dovedit a fi cel puțin la fel de eficace, nu se recomandă administrarea de rutină a aminoglicozidelor adulților cu infecție intraabdominală dobândită în comunitate. — B-2

Terapie de continuare pe cale orală

La adulții în convalescență după o infecție intraabdominală se admite continuarea terapiei antimicrobiene, pe cale orală, cu moxifloxacină, ciprofloxacină plus metronidazol, levofloxacină plus metronidazol, o cefalosporină orală cu metronidazol sau amoxicilină–acid clavulanic, dacă aceștia tolerează alimentația orală și dacă studiile de susceptibilitate nu au evidențiat rezistența. — B-2

Durata terapiei

Terapia antimicrobiană a infecției precizate ar trebui limitată la 4 zile, cu excepția cazului în care este dificilă obținerea unui control suficient al sursei. Prelungirea duratei de tratament nu a fost asociată cu rezultate mai bune[c]. — A-1

Pentru abdomen acut și perforații ale jejunului proximal, în absența tratamentului antiacid sau a malignității, și dacă s-a obținut controlul sursei în cel mult 24 de ore, este suficientă terapia antiinfecțioasă profilactică, pentru 24 de ore, țintită asupra cocilor aerobi Gram-pozitivi. — B-2

În cazul leziunilor intestinale produse prin traumatisme penetrante, nepenetrante (închise) sau iatrogene, controlate chirurgical în cel mult 12 ore, precum și pentru orice alt tip de contaminare intraoperatorie a câmpului operator cu conținut enteric, tratamentul antibiotic ar trebui limitat la ≤24 de ore. — A-1

Apendicita acută fără semne de perforație, abces sau peritonită locală necesită doar antibioterapie profilactică cu spectru îngust, activă asupra bacililor aerobi, facultativ anaerobi și strict anaerobi; terapia ar trebui întreruptă în decurs de 24 de ore. — A-1

Nu se recomandă administrarea profilactică a antibioticelor pacienților cu pancreatită necrozantă severă, înainte să fie diagnosticată infecția. — A-1

Acoperire pentru anaerobi

În cazul infecției la nivelul intestinului subțire distal, apendicelui și al infecției derivate din colon, precum și pentru majoritatea perforațiilor GI proximale, în prezența obstrucției sau a ileusului paralitic, ar trebui asigurată terapie activă asupra bacililor strict anaerobi. — A-1

Terapie antifungică

Se recomandă terapie antifungică pentru pacienții cu infecție severă dobândită în comunitate sau asociată asistenței medicale, atunci când se depistează *Candida* din culturi intraabdominale. — B-2

(*continuare*)

TABEL 42–6 Recomandări bazate pe evidențe pentru tratamentul infecțiilor intraabdominale complicate (*continuare*)

	Gradul recomandării[a]
Terapie anti-MRSA	
Ar trebui asigurată pentru pacienții cu infecție intraabdominală asociată asistenței medicale, la care a fost evidențiată colonizarea cu acest microorganism, sau pentru cei care prezintă risc de a dezvolta o infecție cu MRSA din cauza eșecului terapiei anterioare și a expunerii semnificative la antibiotice.	B-2
Vancomicina este recomandată în tratamentul infecției intraabdominale suspectată sau dovedită cu MRSA.	A-3
Terapie antienterococică	
Este necesară pentru pacienții cu infecții asociate asistenței medicale, în cazul izolării *Enterococcus*.	B-III
Terapia antienterococică empirică este recomandată pentru pacienții cu infecții cu risc înalt dobândite în comunitate sau cu infecții intraabdominale asociate asistenței medicale, în special pentru cei cu infecții postoperatorii, cei care au primit în prealabil cefalosporine sau alți agenți antimicrobieni selectivi pe speciile de *Enterococcus*, pentru pacienții imunocompromiși și cei cu boală valvulară cardiacă sau materiale prostetice intravasculare.	B-II
Terapia antienterococică empirică inițială ar trebui țintită asupra *Enterococcus faecalis*. Antibioticele care pot fi utilizate, pe baza testelor de susceptibilitate pentru izolate individuale, includ ampicilină, piperacilină/tazobactam și vancomicină.	B-III
Terapia empirică țintită pe *Enterococcus faecium* rezistent la vancomicină nu este recomandată decât în cazul pacienților cu risc foarte înalt de infecție, cum sunt pacienții cu transplant hepatic cu infecție intraabdominală de origine hepatobiliară sau cei colonizați cu *E. faecium* rezistent la vancomicină.	B-III

(MRSA, *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent [*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*])

[a]Puterea recomandării: A, B, C = dovezi bune, moderate, slabe pentru susținerea recomandărilor. Calitatea dovezilor: 1 = Dovezi din ≥1 studiu clinic randomizat controlat. 2 = Dovezi din ≥1 studiu clinic bine conceput nerandomizat, din studii de cohortă sau caz-martor; serii de caz sau rezultate semnificative din studii necontrolate. 3 = Dovezi din opiniile experților, bazate pe experiența clinică, studii descriptive sau rapoarte ale comitetelor de experți.

[b]Criterii pentru infecția cu risc înalt sau severitate crescută dobândită în comunitate: scorul APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) ≥15, întârzierea intervenției inițiale >24 de ore, vârstă înaintată, comorbidități și o anumită disfuncție de organ, nivel scăzut de albumină, status nutrițional deficitar, gradul de implicare peritoneală sau peritonită difuză, imposibilitatea de a realiza debridare adecvată sau controlul drenajului și prezența malignității.

[c]După publicarea ghidului IDSA/SIS (*Infectious Disease Society of America/Surgical Infection Society*) a fost publicat un studiu controlat, randomizat, care a demonstrat că sunt suficiente 4 zile de terapie ulterior controlului sursei.[47]

- **Cefazolina** (doză de încărcare 500 mg/l; doză de menținere 125 mg/l) sau **vancomicina** (doză de încărcare 1 000 mg/l; doză de menținere 25 mg/l) sunt antibioticele adecvate pentru tratamentul empiric inițial al peritonitei asociate dializei peritoneale continue în ambulatoriu, pentru a asigura acoperire împotriva patogenilor Gram-pozitivi, în cazul prevalenței crescute a *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent (MRSA) sau a alergiei la β-lactamine. Unul dintre acești agenți, activ pe Gram-pozitivi, ar trebui asociat cu un agent activ pe Gram-negativi, precum **ceftazidimă** (doză de încărcare 500 mg/l; doză de menținere 125 mg/l), **cefepimă** (doză de încărcare 500 mg/l; doză de menținere 125 mg/l) sau o aminoglicozidă (**gentamicină** sau **tobramicină** doză de încărcare 8 mg/l; doză de menținere 4 mg/l).
- Terapia antimicrobiană ar trebui continuată cel puțin încă o săptămână după ce dializatul devine limpede, și cel puțin 14 zile.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Pacientul ar trebui monitorizat continuu pentru a evalua rezultatul terapiei.
- După inițierea terapiei antimicrobiene și utilizarea altor terapii esențiale, descrise în secțiunea „Tratament", majoritatea pacienților ar trebui să prezinte o ameliorare într-un interval de 2–3 zile. De obicei, temperatura corporală revine aproape de normal, semnele vitale ar trebui să se stabilizeze, iar pacientul nu ar trebui să mai prezinte dureri, cu excepția disconfortului și a durerii provocate de incizie, tuburile de dren sau sonda nazogastrică.
- Rezultatele culturilor pentru bacterii aerobe ar trebui obținute după 24–48 de ore de la recoltare. Tratamentul ar trebui schimbat dacă patogenul suspectat nu este sensibil la agentul antimicrobian administrat și starea pacientului nu s-a ameliorat.
- Dacă patogenul izolat este sensibil la un anumit agent antimicrobian și dacă starea pacientului se ameliorează, se poate renunța la celelalte antibiotice administrate concomitent.
- Utilizând tehnicile actuale de cultură pentru anaerobi și ținând cont de creșterea lentă a acestor microorganisme, anaerobii sunt adesea identificați abia după 4–7 zile, iar informațiile privind susceptibilitatea sunt dificil de obținut. Din acest motiv, există puține date pe baza cărora să poată fi schimbat antibioticul activ pe anaerobi, în cadrul regimului antimicrobian.
- Suprainfecțiile în cazul pacienților tratați pentru infecții intraabdominale sunt cauzate frecvent de specii de *Candida*; cu toate acestea, uneori pot fi implicați enterococi sau bacili Gram-negativi oportuniști, precum *Pseudomonas* sau *Serratia*.
- Regimurile terapeutice pentru infecțiile intraabdominale pot fi considerate eficace dacă pacientul se recuperează după infecție fără a dezvolta peritonită recurentă sau abces intraabdominal și fără să fie necesar tratament antimicrobian suplimentar. Sunt considerate eșecuri terapeutice apariția reacțiilor adverse medicamentoase semnificative, necesitatea unei noi intervenții chirurgicale sau întârzierea ameliorării stării pacientului cu mai mult de 1–2 săptămâni.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 114, „Intra-Abdominal Infections", autori Alan E. Gross, Keith M. Olsen și Joseph T. DiPiro, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Infecțiile tractului respirator inferior

CAPITOLUL 43

BRONȘITĂ

BRONȘITĂ ACUTĂ

- Bronșita acută se caracterizează prin inflamația epiteliului căilor aeriene mari, ca urmare a infecției sau expunerii la factorii iritativi declanșatori din mediul înconjurător (de ex., poluarea aerului și fumul de țigară). În mod frecvent, bronșita este clasificată în acută sau cronică. Bronșita acută apare la orice vârstă, în timp ce bronșita cronică afectează mai ales adulții.
- Frecvența bronșitei acute este crescută pe parcursul sezonului rece. Frigul, climatul umed și/sau prezența unor concentrații crescute de substanțe iritante în aer, cum ar fi agenții poluanți sau fumul de țigară, pot declanșa exacerbări.
- Virusurile respiratorii sunt agenții infecțioși cel mai frecvent implicați în etiologia bronșitei acute. Agenții infecțioși implicați cel mai frecvent sunt virusurile gripale de tip A și B, virusul respirator sincițial (VRS) și virusul paragripal și, mai rar, virusurile răcelii obișnuite (rinovirusul și coronavirusul) și adenovirusurile. Bacterii patogene comune sunt cele asociate pneumoniei dobândite în comunitate (*community-acquired pneumonia* – CAP), respectiv *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis*.
- Infecția la nivelul traheii și bronhiilor determină hiperemia și edematierea membranelor mucoase, precum și creșterea secrețiilor bronșice. Distrucția epiteliului bronșic poate varia de la o formă ușoară la una extinsă și poate afecta funcția muco-ciliară. În plus, creșterea secrețiilor bronșice, care pot deveni vâscoase și aderente, alterează mai departe funcția muco-ciliară. Infecțiile respiratorii acute recurente pot cauza hiperreactivitatea căilor aeriene și e posibil să fie implicate în patogeneza bolii pulmonare obstructive cronice.

Tablou clinic

- Bronșita acută apare, de obicei, ca o infecție de tract respirator superior, simptomul caracteristic fiind tusea. Aceasta survine precoce și persistă în ciuda ameliorării simptomatologiei nazale sau nazofaringiene. Frecvent, tusea este inițial seacă, ulterior devenind productivă, cu spută mucopurulentă.
- Examenul citobacteriologic al sputei are, de obicei, importanță limitată, deoarece, prin tehnica folosită la colectarea probei, nu poate fi evitată flora nazofaringiană normală. În mod similar, nu sunt necesare culturi virale. Pentru majoritatea pacienților cu bronșită acută nu este necesară precizarea etiologiei, deoarece nu modifică tratamentul simptomatic uzual în managementul acestor cazuri.

Tratament

- **Obiectivele tratamentului**: asigurarea confortului pacientului; în cazurile severe, neobișnuite, se urmăresc combaterea deshidratării și ameliorarea funcției respiratorii.
- Tratamentul bronșitei acute este simptomatic, cu rol de susținere. De regulă, sunt suficiente liniștirea pacientului și tratamentul antipiretic. Repausul la pat și tratamentul cu analgezice-antipiretice ușoare sunt utile în combaterea letargiei, a stării generale alterate și a febrei. Pacienții trebuie încurajați să consume lichide în cantitate suficientă pentru a preveni deshidratarea și, posibil, pentru a scădea vâscozitatea secrețiilor bronșice.
- **Acidul acetilsalicilic** sau **paracetamolul** (650 mg la adulți sau 10–15 mg/kg per doză la copii, cu o doză maximă <4 g la adulți și 60 mg/kg la copii) sau **ibuprofenul** (200–800 mg la adulți sau 10 mg/kg per doză la copii, cu o doză maximă de 3,2 g la adulți și de 40 mg/kg la copii) se administrează la 4–6 ore.
- Pentru copii, se recomandă utilizarea paracetamolului și evitarea acidului acetilsalicilic, din cauza riscului de apariție a sindromului Reye.
- Terapia cu aerosoli și/sau utilizarea unui vaporizator pot favoriza scăderea vâscozității secrețiilor bronșice și eliminarea mai facilă a acestora. La pacienții fără alte afecțiuni, nu au fost evidențiate beneficii clinice semnificative după administrarea agoniștilor β_2-adrenergici și/sau a corticosterozilor, pe cale orală și/sau inhalatorie.

- Tusea persistentă ușoară, supărătoare, poate fi tratată cu **dextrometorfan**; tusea severă poate necesita administrarea intermitentă de **codeină** sau a altor antitusive similare.
- Administrarea de rutină a antibioticelor este puternic descurajată; cu toate acestea, în cazul pacienților la care febra sau simptomatologia respiratorie persistă mai mult de 5–7 zile, ar trebui luată în considerare o posibilă infecție bacteriană concomitentă.
- De câte ori este posibil, antibioterapia trebuie țintită împotriva patogenilor respiratori cei mai probabili (de ex., *Streptococcus pneumoniae* și *H. influenzae*).
- Dacă este suspectat *M. pneumoniae*, pe baza antecedentelor, sau dacă este confirmat prin cultură, serologic sau PCR, se poate administra **azitromicină**. De asemenea, în cazul adulților, pot fi utilizate fluorochinolone al căror spectru de acțiune include acești agenți patogeni (**levofloxacină**).
- A se vedea Capitolul 41 pentru recomandări privind tratamentul gripei.

BRONȘITĂ CRONICĂ

- Bronșita cronică are etiologie multifactorială, incluzând fumatul, expunerea la noxe profesionale (pulberi, vapori) și poluanți atmosferici, antecedentele familiale (de ex., factori genetici) și infecțiile virale sau bacteriene.
- Clinic, bronșita cronică se caracterizează prin prezența tusei cronice productive, care persistă cel puțin trei luni consecutive pe an, doi ani la rând, cu condiția excluderii etiologice a bronșiectaziei sau a tuberculozei.

Tablou clinic

- Simptomul caracteristic în bronșita cronică este tusea, care poate varia de la forme ușoare până la severe, tuse permanentă, productivă, cu spută mucopurulentă. Cantitatea cea mai crescută de spută este expectorată dimineața, la trezire, deși mulți pacienți expectorează și pe parcursul zilei. Sputa este, în general, vâscoasă, având culoare albă până la galben-verzuie. Diagnosticul bronșitei cronice se stabilește, în principal, pe baza examenului clinic și a antecedentelor.
- Bacteriile patogene cel mai frecvent izolate (exprimate în procente din totalul culturilor) din culturile de spută la pacienții cu exacerbări ale bronșitei cronice sunt prezentate în **Tabelul 43–1**.
- Cu excepția rezultatelor probelor funcționale respiratorii, la majoritatea pacienților cu bronșită cronică ușoară–moderată examenul fizic este irelevant (**Tabelul 43–2**).

Tratament

- **Obiectivele tratamentului:** reducerea severității simptomelor, ameliorarea exacerbărilor și asigurarea unor intervale prelungite fără infecții respiratorii.
- Pentru a determina gradul de expunere a pacientului la gaze iritante și nocive, precum și la fumat, este necesară efectuarea unei anamneze amănunțite privind factorii ocupaționali și de mediu.
- Este necesară reducerea expunerii pacienților la iritanții bronșici cunoscuți (de ex., fumatul și expunerea ocupațională).
- Programele de reabilitare pulmonară, individualizate, pentru pacienții cu insuficiență respiratorie cronică, pot îmbunătăți calitatea vieții prin optimizarea performanțelor și a autonomiei fizice și sociale ale fiecărui pacient.

TABEL 43–1 **Bacteriile patogene cel mai frecvent izolate din sputa pacienților cu exacerbări ale bronșitei cronice**

Agent patogen	Procente din totalul culturilor
H. influenzae[a,b]	45
M. catarrhalis[a]	30
S. pneumoniae[c]	20
E. coli, specii de *Enterobacter*, specii de *Klebsiella*, *P. aeruginosa*	5

[a]Frecvent secretor de β-lactamază.
[b]Majoritatea sunt tulpini netipabile.
[c]Mai mult de 25% dintre tulpini pot prezenta rezistență intermediară sau crescută la peniciline.

TABEL 43–2 Tabloul clinic al bronșitei cronice

Semne și simptome
Expectorație excesivă de spută
Tuse
Cianoză (boală avansată)
Examen fizic
Auscultația toracelui relevă raluri inspiratorii și expiratorii, raluri ronflante și wheezing ușor, cu o fază expiratorie frecvent prelungită
Hipersonoritate la percuție, cu reducerea zonei de matitate cardiacă
Murmurul vezicular normal este diminuat
Degete hipocratice (fază avansată a bolii)
Obezitate
Radiografie toracică
Creșterea diametrului anteroposterior al cutiei toracice (torace „în butoi")
Diafragm aplatizat cu mobilitate limitată
Teste de laborator
Eritrocitoză (fază avansată a bolii), respectiv creșterea hematocritului
Explorări funcționale respiratorii
Scăderea capacității vitale
Debit expirator prelungit

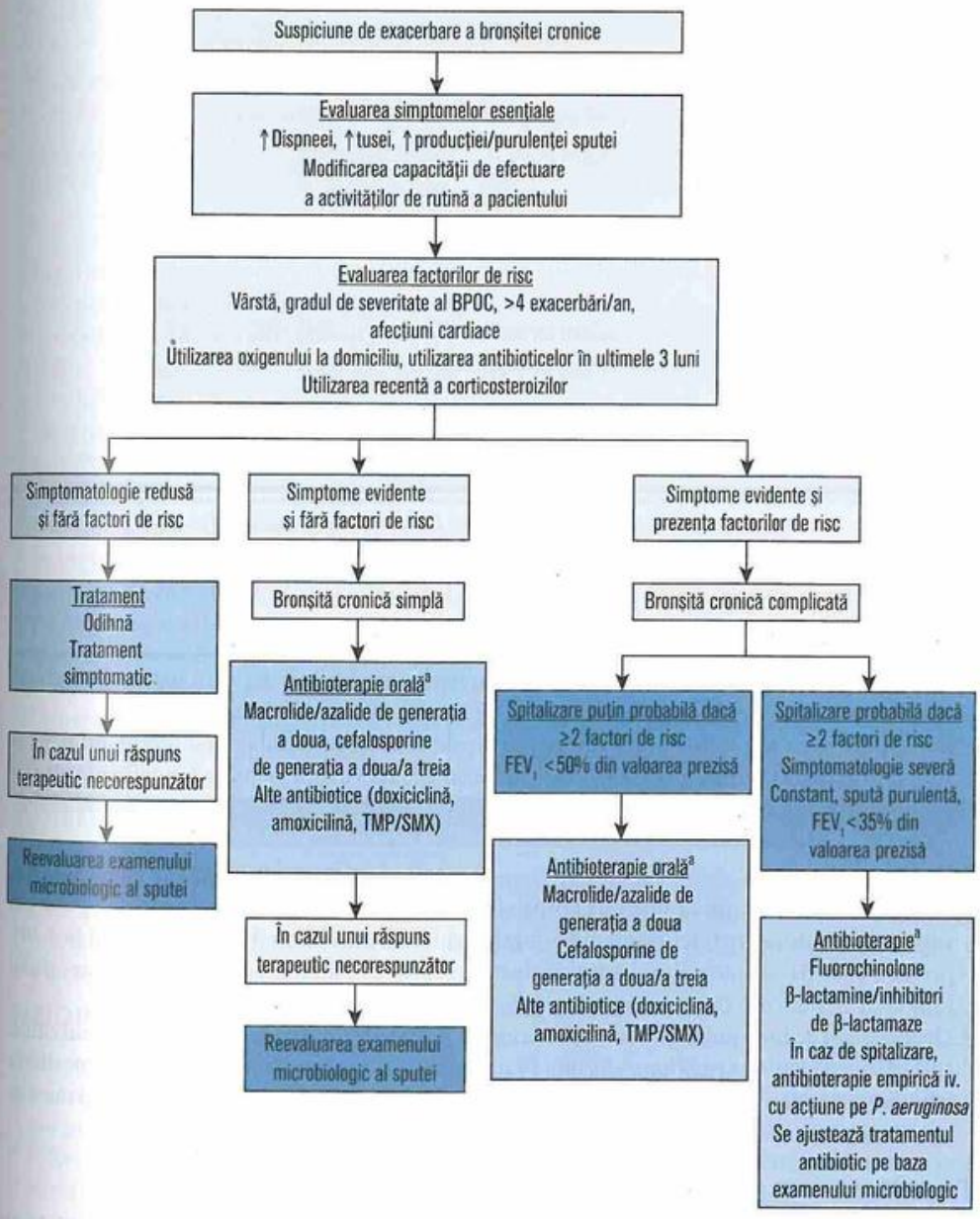
- Pot fi inițiate măsuri de fizioterapie respiratorie (toaletă bronșică). Umidificarea aerului inspirat poate favoriza hidratarea (fludificarea) secrețiilor vâscoase, permițând o eliminare mai eficientă a sputei. Utilizarea mucoliticelor sub formă de aerosoli (de ex., N-acetilcisteina și dezoxiribonucleaza) are valoare terapeutică discutabilă. Administrarea mucoliticelor a fost asociată cu o reducere nesemnificativă a exacerbărilor și, deși nu sunt nocive, nu s-au dovedit utile în îmbunătățirea calității vieții pacientului sau în încetinirea declinului funcției pulmonare.
- În cazul pacienților cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) moderată-severă, administrarea inhalatorie a unui agonist β_2-adrenergic cu durată lungă de acțiune în asociere cu un corticosteroid a determinat reducerea numărului de exacerbări și a necesității administrării terapiei de salvare, îmbunătățind în același timp calitatea vieții, funcția pulmonară și scorul simptomelor, comparativ cu monoterapia cu agoniști β_2-adrenergici cu durată lungă de acțiune.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

- În cazul pacienților cu limitare clinică persistentă a debitului respirator, ar trebui luat în considerare un test terapeutic cu un bronhodilatator β_2-adrenergic cu durată scurtă de acțiune (de ex., salbutamol inhalator). Utilizarea regulată a unui β_2-adrenergic inhalator cu durată lungă de acțiune (de ex., salmeterol sau formoterol), în cazul pacienților care răspund la terapie, este mai eficace și, probabil, mai convenabilă comparativ cu administrarea unui agonist β_2-adrenergic cu durată scurtă de acțiune. Administrarea inhalatorie a asocierii salmeterol/fluticazonă, pe termen lung, a fost asociată cu îmbunătățirea funcției pulmonare și a calității vieții pacientului.
- Administrarea inhalatorie pe termen lung a **ipratropiului** (sau a **tiotropiului**) scade frecvența și severitatea tusei, precum și volumul sputei expectorate.
- Administrarea inhalatorie a anticolinergicelor cu durată lungă de acțiune (ADLA) în monoterapie sau, mai frecvent, în asociere cu un β_2-adrenergic cu durată lungă de acțiune, îmbunătățește funcția pulmonară și oferă beneficii în ceea ce privește controlul simptomatologiei și reducerea numărului de exacerbări.
- Rolul roflumilastului în afecțiunile pulmonare cronice este în evoluție, dar multe dintre ghidurile terapeutice recomandă administrarea sa doar în cazul pacienților cu forme mai severe.
- Utilizarea antimicrobienelor în tratamentul bronșitei cronice a fost controversată, dar este din ce în ce mai acceptată. Scopul acesteia este de a selecta antibioticul cel mai eficient pentru pacient, pe baza istoricului exacerbărilor și a răspunsului terapeutic (**Fig. 43–1**).
- Criteriile Anthonisen pot fi utilizate pentru determinarea necesității administrării antibioterapiei. Pacientul va beneficia, cel mai probabil, de pe urma antibioterapiei dacă două sau trei dintre

următoarele criterii sunt prezente: (1) agravarea dispneei, (2) creșterea volumului de spută sau (3) producerea de spută purulentă.

- În selectarea antibioticului trebuie luat în considerare faptul că până la 30–40% dintre tulpinile de *H. influenzae* și 95–100% dintre tulpinile de *M. catarrhalis* sunt secretoare de β-lactamază; până la 40% dintre tulpinile de *S. pneumoniae* sunt rezistente la peniciline, 20% prezentând rezistență înaltă.
- Antibioticele utilizate frecvent în cazul acestor pacienți și dozele inițiale pentru adulți sunt prezentate în **Tabelul 43–3**. Perioadele asimptomatice pot fi prelungite utilizând doze aflate la limita superioară a intervalului recomandat, timp de 5–7 zile.



(BPOC, bronhopneumopatie obstructivă cronică; TMP/SMX, trimetoprim/sulfametoxazol)
[a]A se vedea Tabelul 43–3 pentru antibioticele și dozele cel mai frecvent utilizate.

FIGURA 43–1. Algoritm clinic de diagnostic și tratament al exacerbării acute la pacienții cu bronșită cronică, pe baza principiilor clasificării clinice

TABEL 43–3 Antibiotice orale utilizate în mod obișnuit în tratamentul exacerbărilor bronșitei cronice

Antibiotic	Denumire comercială	Doză uzuală adulți (mg)	Mod de administrare (doze/zi)
Antibiotice de elecție			
Ampicilină	–	250–500	4–3
Amoxicilină	–	500–875	3–2
Amoxicilină/clavulanat	Augmentin®	500–875	3–2
Ciprofloxacină	Cipro®	500–750	2
Levofloxacină	Levaquin®	500–750	1
Moxifloxacină	Avelox®	400	1
Doxiciclină	Monodox®	100	2
Minociclină	Minocin®	100	2
Tetraciclină clorhidrat	–	500	4
Trimetoprim/sulfametoxazol[a]	Bactrim DS™, Septra DS®	160/800	2
Alte opțiuni			
Azitromicină	Zithromax®	250–500	1
Eritromicină	Ery-Tab®, Erythrocin®	500	4
Claritromicină	Biaxin®	250–500	2
Cefalexină	Keflex®	500	4

(DS, comprimat cu dublă putere [160 mg trimetoprim/ 800 mg sulfametoxazol])

BRONȘIOLITĂ

- Bronșiolita este o infecție virală acută de tract respirator inferior, caracteristică sugarilor; afectează ~50% dintre copii pe parcursul primului an de viață și 100% până la 2 ani.
- Infecția cu virus respirator sincițial este principala cauză a bronșiolitei, reprezentând până la 75% dintre cazuri. Restul îmbolnăvirilor sunt cauzate de virusul gripal, adenovirus și virusul paragripal. Bacteriile sunt patogeni secundari, fiind implicate într-un număr redus de cazuri.

Tablou clinic

- Cele mai frecvente semne clinice ale bronșiolitei sunt prezentate în **Tabelul 43–4**. Un prodrom sugerând o infecție de tract respirator superior, care durează în mod obișnuit 1 până la 4 zile, precede apariția simptomelor. La sugari apare frecvent deshidratarea, ca rezultat al aportului limitat de lichide din cauza tusei și al pierderilor prin febră, vărsături și diaree.
- Diagnosticul de bronșiolită se bazează în primul rând pe istoricul pacientului și examenul clinic. Identificarea *virusului respirator sincițial* (VRS) prin PCR ar trebui să fie posibilă în majoritatea laboratoarelor clinice, însă relevanța acestui test în managementul clinic al bronșiolitei rămâne neclară și, de aceea, nu se recomandă testarea de rutină.

Tratament

- Bronșiolita este o boală autolimitantă care, în mod normal, nu necesită tratament (altul decât liniștirea copilului, administrarea de antipiretice și aport adecvat de lichide), cu excepția cazurilor în care copilul prezintă semne de hipoxie sau deshidratare. Astfel, la sugarii altfel sănătoși poate fi suficient tratamentul febrei, un aport adecvat de lichide și monitorizare atentă a semnelor de deteriorare a funcției respiratorii.

TABEL 43–4 Tabloul clinic al bronșiolitei

Semne și simptome
Prodrom cu iritabilitate, agitație și febră ușoară
Tuse și coriză
Vărsături, diaree, respirație zgomotoasă și frecvență respiratorie crescută, pe măsură ce simptomatologia progresează
Efort respirator crescut cu retracția peretelui toracic, bătăi ale aripioarelor nazale și geamăt expirator

Examen fizic
Tahicardie și frecvență respiratorie 40–80/min la sugarii spitalizați
Wheezing și prezența ralurilor în inspir
Conjunctivită ușoară la o treime dintre pacienți
Otită medie la 5%–10% dintre pacienți

Teste de laborator
Hemoleucograma realizată pe frotiu de sânge periferic indică un număr normal sau ușor crescut de leucocite
Valori anormale la determinarea gazelor arteriale (hipoxemie și, rareori, hipercapnie)

- În formele severe de bronșiolită, oxigenoterapia și administrarea de lichide pe cale intravenoasă (iv.) reprezintă elementele de bază ale terapiei.
- Terapia cu β_2-adrenergice administrate sub formă de aerosoli pare să ofere beneficii terapeutice reduse în cele mai multe dintre cazuri, dar poate fi utilă în cazul copilului cu predispoziție la bronhospasm.
- Deoarece bacteriile nu reprezintă agenții patogeni principali în etiologia bronșiolitei, nu se recomandă administrarea de rutină a antibioticelor. Totuși, o mare parte a medicilor aleg să inițieze antibioterapia în timp ce așteaptă rezultatele culturii, deoarece semnele clinice și radiologice în bronșiolită sunt adesea sugestive pentru o posibilă pneumonie bacteriană.
- În bronșiolita determinată de virusul respirator sincițial poate fi luată în considerare administrarea de **ribavirină** anumitor pacienți (pacienți în stare critică, în special cei cu afecțiuni pulmonare cronice, malformații cardiace congenitale, prematuri și imunocompromiși – în special, imunodeficiența severă combinată și infecția cu virusul imunodeficienței umane [*human immunodeficiency virus* – HIV]). Administrarea medicamentului necesită un echipament special (generator de aerosoli cu particule mici) și personal instruit pentru administrarea oxigenului prin cort cefalic sau mască facială.

PNEUMONIE

- Pneumonia rămâne una dintre cele mai comune cauze ale septicemiei severe și a deceselor de etiologie infecțioasă în rândul copiilor și adulților, în Statele Unite, cu o rată a mortalității cuprinsă între 30% și 40%. **Tabelul 43–5** prezintă clasificarea pneumoniilor și a factorilor de risc.

FIZIOPATOLOGIE

- Microorganismele pot pătrunde în tractul respirator inferior pe 3 căi: prin inhalare, ca particule aerosolizate, prin diseminare hematogenă în plămâni de la nivelul unor focare extrapulmonare sau prin aspirația conținutului orofaringian.
- Infecțiile pulmonare cauzate de virusuri suprimă mecanismele de eliminare a bacteriilor prin alterarea activității macrofagelor alveolare și a clearance-ului muco-ciliar, creând un teren propice dezvoltării pneumoniei secundare bacteriene.
- Agentul etiologic cel mai frecvent implicat în apariția pneumoniilor dobândite în comunitate în rândul adulților fără alte afecțiuni este *S. pneumoniae* (până la 35% dintre cazuri). Alți germeni frecvent implicați sunt: *H. influenzae*, patogeni „atipici" precum *M. pneumoniae*, *Legionella* species, *Chlamydophila pneumoniae* și o diversitate de virusuri.

TABEL 43–5 Pneumonia – clasificare și factori de risc

Tipul de pneumonie	Definiție	Factori de risc
Dobândită în comunitate (CAP)	Pneumonia care apare la pacienți, fără să fi intrat în contact cu mediul spitalicesc	• Vârsta >65 ani • Diabet zaharat • Asplenie • Afecțiuni cronice cardiovasculare, pulmonare, renale și/sau hepatice • Fumat și/sau abuz de alcool
Dobândită în spital (HAP)	Pneumonia care apare la >48 ore de la spitalizare	• Aspirarea conținutului orofaringian • BPOC, ARDS sau comă • Administrarea de antiacide, antagoniști-H_2 sau inhibitori ai pompei de protoni • Poziția în decubit dorsal • Nutriție enterală, sondă nazogastrică • Reintubație, traheostomie sau transportul pacientului • Traumatism cranian, monitorizarea presiunii intracraniene • Vârsta >60 ani • Risc de multidrog-rezistență (MDR) (de ex., MRSA, MDR *Pseudomonas*) dacă au fost utilizate antibiotice iv. în ultimele 90 de zile
Pneumonia asociată ventilației mecanice (VAP)	Pneumonia care apare după >48 de ore de intubație și ventilație mecanică	• Similar cu cea dobândită în spital • Risc de multidrog-rezistență (MDR) cu șoc septic, ARDS, terapie de substituție renală acută sau mai mult de 5 zile de spitalizare

(ARDS, sindrom de detresă respiratorie acută [*acute respiratory distress syndrome*]; CAP, pneumonie dobândită în comunitate [*community acquired pneumonia*]; BPOC, bronhopneumopatie obstructivă cronică; HAP, pneumonie dobândită în spital [*hospital acquired pneumonia*]; MDR, multidrog-rezistență [*multidrug rezistant*]; MRSA, *S. aureus* meticilino-rezistent [*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*]; VAP, pneumonia asociată ventilației mecanice [*ventilator associated pneumonia*])

- Bacilii aerobi Gram-negativi, *Staphylococcus aureus* și patogenii multidrog-rezistenți sunt principalii agenți etiologici în pneumoniile dobândite în spital.
- Bacteriile anaerobe sunt agenții etiologici cel mai frecvent implicați în pneumonia produsă prin aspirarea conținutului gastric sau orofaringian.
- În cazul pacienților pediatrici, majoritatea pneumoniilor au etiologie virală, fiind implicate, în special, virusul respirator sincițial, virusul paragripal și adenovirusul. *S. pneumoniae* este principalul patogen bacterian, urmat de *Streptococcus* de grup A, *S. aureus* și *H. influenzae* de tip b.

TABLOU CLINIC

Pneumonie bacteriană determinată de germeni Gram-pozitivi și Gram-negativi

- Tabloul clinic al pneumoniei este prezentat în **Tabelul 43–6**.
- Radiografia toracică și examenul microbiologic al sputei sunt testele de diagnostic cele mai utile în pneumonia bacteriană cu germeni Gram-pozitivi și Gram-negativi. Tipic, radiografia toracică evidențiază infiltrate dense lobare sau segmentare.

TABEL 43-6 Tabloul clinic al pneumoniei

Semne și simptome
Apariție bruscă, cu febră, frisoane, dispnee și tuse productivă
Spută de culoare ruginie sau hemoptizie
Durere toracică pleuritică
Examen fizic
Tahipnee și tahicardie
Matitate la percuție
Accentuarea freamătului pectoral la palpare, pectorilocvie afonă și egofonie
Retracția peretelui toracic și geamăt expirator
Sunete respiratorii diminuate în zona afectată
Raluri crepitante inspiratorii în timpul expansiunii pulmonare
Radiografie toracică
Infiltrat dens, lobar sau segmentar
Teste de laborator
Leucocitoză cu predominanța celulelor polimorfonucleare
Saturație în oxigen scăzută, la determinarea gazelor arteriale sau prin pulsoximetrie

Pneumonie cu anaerobi

- Pneumonia cu anaerobi este mai probabil să apară la pacienții predispuși la aspirația conținutului orofaringian, ca urmare a alterării stării de conștiență sau a disfagiei, sursa bacteriilor anaerobe fiind, în general, cavitatea bucală/șanțul gingival. Cele mai frecvente microorganisme identificate sunt *Bacteroides melaninogenicus*, Fusobacteria și streptococii anaerobi; sunt frecvente și infecțiile polimicrobiene cu germeni anaerobi și aerobi, cum ar fi *S. aureus*, *S. pneumoniae* și bacili Gram-negativi. De obicei, evoluția pneumoniei cu anaerobi este lentă, cu tuse, febră ușoară și scădere ponderală, deși pot fi prezente și manifestări acute.

Mycoplasma Pneumoniae

- Pneumonia cu *M. pneumoniae* se caracterizează prin febră cu apariție progresivă, cefalee și stare generală alterată, urmate, după 3–5 zile, de tuse persistentă, sacadată, inițial neproductivă. Sunt adesea prezente durerea faringiană, otalgia și rinoreea. Examenul fizic respirator evidențiază raluri ronflante, iar semnele de consolidare pulmonară sunt rareori prezente.
- Manifestările extrapulmonare sunt foarte frecvente și includ: greață, vomă, diaree, mialgii, artralgii, artrită poliarticulară, erupții cutanate, miocardită și pericardită, anemie hemolitică, meningoencefalită, neuropatie craniană și sindromul Guillain-Barré. Simptomele sistemice se remit în 1 până la 2 săptămâni, în timp ce simptomele respiratorii pot persista până la 4 săptămâni.
- Semnele radiologice includ infiltrate parcelare sau interstițiale, cel mai frecvent în lobii inferiori.

Pneumonie virală

- Tabloul clinic produs de virusurile respiratorii este variabil și nespecific, astfel încât nu poate fi stabilit un diagnostic etiologic sigur doar pe baza criteriilor clinice. Sunt folosite frecvent, în scop diagnostic, testele serologice pentru identificarea anticorpilor antivirali specifici. Titrul seric al anticorpilor crește de patru ori între faza acută și faza de convalescență, etapă care necesită 2–3 săptămâni; cu toate acestea, diagnosticarea infecțiilor virale se poate realiza acum într-o singură zi prin intermediul testelor indirecte de imunofluorescență realizate pe celulele exfoliate din tractul respirator.
- Semnele radiologice sunt nespecifice și includ îngroșarea peretelui bronșic și infiltrate perihilare și interstițiale difuze.

Pneumonie dobândită în spital

- Cel mai important factor predispozant al pneumoniilor dobândite în spital (*hospital acquired pneumonia* – HAP) este ventilația mecanică. Factorii care predispun pacienții la HAP includ afecțiunile grave, spitalizarea prelungită, poziția de decubit dorsal, inhalarea conținutului orofaringian sau gastric, coma, sindromul de detresă respiratorie acută, transportul pacientului și expunerea anterioară la antibiotice.

TABEL 43–7 Terapia antimicrobiană empirică bazată pe evidențe a pneumoniei la adulți[a]

Mediu de contactare	Patogeni uzuali	Tratament empiric
Pacient în ambulatoriu/pneumonie dobândită în comunitate		
Anterior sănătos	*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, *M. catarrhalis*	Macrolidă/azalidă[b] sau tetraciclină[c]
Comorbidități (diabet, afecțiuni cardiace/pulmonare/hepatice/renale sau alcoolism)	Virală	Oseltamivir sau zanamivir, dacă <48 h de la apariția simptomelor
	S. pneumoniae MDR	Fluorochinolonă[d] sau β-lactamină + macrolidă[b]
Vârstnic	*S. pneumoniae*, bacili Gram-negativi	Piperacilină/tazobactam sau cefalosporină[e] sau carbapenemă[f]
Regiuni cu rată de rezistență la macrolide a *S. pneumoniae* >25%		Fluorochinolonă[d] sau β-lactamină + macrolidă[b]/tetraciclină
Pacient spitalizat/pneumonie dobândită în comunitate		
În alte secții, nu ATI	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* sp.	Fluorochinolonă[d] sau β-lactamină + macrolidă[b]/tetraciclină
În ATI	*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Legionella* spp., bacili Gram-negativi, *H. influenzae*	β-lactamină + macrolidă[b]/fluorochinolonă[d]
	Dacă se suspectează *P. aeruginosa*	Piperacilină/tazobactam sau meropenem sau cefepimă + fluorochinolonă[d]/aminoglicozid/azitromicină; sau β-lactamină + aminoglicozidă + azitromicină/fluorochinolonă[d] respiratorie
	Dacă se suspectează MRSA	Ca mai sus + vancomicină sau linezolid
	Virală	Oseltamivir sau zanamivir ± antibiotic în cazul unei infecții secundare
Pneumonie dobândită în spital sau asociată ventilației mecanice		
Fără factori de risc pentru patogeni MDR (acoperire *Pseudomonas* cu un singur antibiotic)	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, MSSA, bacili Gram-negativi enterici	Piperacilină/tazobactam, cefepimă, levofloxacină, imipenem sau meropenem

Cu factori de risc pentru patogeni MDR (acoperire *Pseudomonas* cu două antibiotice)	*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* (ESBL), *Acinetobacter* sp.	Cefalosporină[e] anti-pseudomonas sau carbapenemă anti-pseudomonas sau β-lactamină/inhibitor de β-lactamază + fluorochinolonă[d] anti-pseudomonas sau aminoglicozidă[g]
	Dacă există suspiciune de MRSA sau *Legionella sp.*	Ca mai sus + vancomicină sau linezolid
Aspirare	*S. aureus*, bacili Gram-negativi enterici	Penicilină sau clindamicină sau piperacilină/tazobactam + aminoglicozidă[g]
	Anaerobi	Clindamicină, β-lactamină/inhibitor de β-lactamază sau carbapenemă
Pneumonie atipică		
Legionella pneumophila		Fluorochinolonă[d], doxiciclină sau azitromicină
Mycoplasma pneumonia		Fluorochinolonă[d], doxiciclină sau azitromicină
Chlamydophila pneumonia		Fluorochinolonă[d], doxiciclină sau azitromicină
Sindromul respirator acut sever		Fluorochinolonă[d] sau macrolidă[b]
Gripă aviară		Oseltamivir
Gripă H1N1		Oseltamivir

(ESBL, (bacterii secretoare de) β-lactamaze cu spectru extins [*extended-spectrum β-lactamase*]; MRSA, *S. aureus* meticilino-rezistent [*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*]; MDR, multidrog-rezistent [*multidrug resistant*]; MSSA, *S. aureus* meticilino-sensibil [*methicillin-sensitive S. aureus*]; ATI, unități de anestezie și terapie intensivă)

[a]A se vedea secțiunea „Selectarea agenților antimicrobieni".
[b]Macrolide/azalide: eritromicină, claritromicină și azitromicină.
[c]Tetracicline: tetraciclină clorhidrat și doxiciclină.
[d]Fluorochinolone: ciprofloxacină, levofloxacină și moxifloxacină.
[e]Cefalosporine anti-pseudomonas: cefepimă și ceftazidimă.
[f]Carbapeneme anti-pseudomonas: imipenem și meropenem.
[g]Aminoglicozide: amikacină, gentamicină și tobramicină.

TABEL 43–8 Terapia antimicrobiană empirică a pneumoniei la pacienții pediatrici[a]

Mediu de contactare	Patogeni uzuali	Tratament empiric
Pacient în ambulatoriu/pneumonie dobândită în comunitate		
<1 lună	*Streptococcus* grup B, *H. influenzae* (netipabil), *E. coli*, *S. aureus*, *Listeria*, CMV, VRS, adenovirus	Ampicilină/sulbactam, cefalosporină[b], carbapenemă[c]
		Ribavirină pentru VRS[d]
1–3 luni	*C. pneumoniae*, posibil *Ureaplasma*, CMV, *Pneumocystis carinii* (sindromul pneumoniei afebrile)	Macrolidă/azalidă[e], trimetoprim–sulfametoxazol
	S. pneumoniae, *S. aureus*	Penicilină de semisinteză[f] sau cefalosporină[g]
Preșcolari	Virusuri (rinovirus, VRS, gripal A și B, paragripal, adenovirus, metapneumovirus uman, coronavirus)	Terapia antimicrobiană nu este necesară de rutină
Sugari și preșcolari, anterior sănătoși, cu imunizare completă, cu suspiciune de CAP bacteriană ușoară–moderată	*S. pneumoniae*	Amoxicilină, cefalosporină[b,g]
	M. pneumoniae, alți agenți patogeni atipici	Macrolidă/azalidă sau fluorochinolonă
Copii de vârstă școlară și adolescenți, anterior sănătoși, cu imunizare completă, cu CAP ușoară–moderată	*S. pneumoniae*	Amoxicilină, cefalosporină[b,g] sau fluorochinolonă
	M. pneumoniae, alți agenți patogeni atipici	Macrolidă/azalidă, fluorochinolonă sau tetraciclină
CAP moderată–severă, la începutul epidemiei de gripă	Virusul gripal A și B, alte virusuri	Oseltamivir sau zanamivir
Pacient internat/pneumonie dobândită în comunitate		
Copii mici și de vârstă școlară, complet imunizați	*S. pneumoniae*	Ampicilină, penicilină G, cefalosporină[b]
	MRSA dobândit în comunitate	β-lactamină + vancomicină/ clindamicină
	M. pneumoniae, *C. pneumoniae*	β-lactamină + macrolide/ fluorochinolone/doxiciclină
Copii și sugari care nu au fost complet imunizați; regiuni cu tulpini pneumococice penicilino-rezistente invazive; pacienți cu infecții care pun viața în pericol	*S. pneumoniae* penicilino-rezistent	Cefalosporină[b]
	MRSA	Se asociază vancomicină/ clindamicină
	M. pneumoniae, alți agenți patogeni atipici	Macrolidă/azalidă[e] + β-lactamină/doxiciclină/ fluorochinolonă

(CMV, citomegalovirus; VRS, virus respirator sincițial; CAP, pneumonie dobândită în comunitate [*community acquired pneumonia*]; MRSA, *S. aureus* meticilino-rezistent [*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*])

[a]A se vedea secțiunea „Selectarea agenților antimicrobieni".
[b]Cefalosporine de generația a treia: ceftriaxonă și cefotaximă. Cefalosporinele nu sunt active pe *Listeria*.
[c]Carbapeneme: imipenem–cilastatin și meropenem.
[d]A se consulta textul pentru detalii privind posibila indicație a ribavirinei în tratamentul infecției cu VRS.
[e]Macrolide/azalide: eritromicină și claritromicină/azitromicină.
[f]Peniciline de semisinteză: nafcilină și oxacilină.
[g]Cefalosporine de generația a doua: cefuroximă și cefprozil.

TABEL 43–9 *Dozele antibioticelor utilizate în tratamentul pneumoniei bacteriene*

Clasă de antibiotice	Antibiotic	Denumire comercială	Doză zilnică de antibiotic	
			Copii	Adulți (doza maximă/zi)
Peniciline	Ampicilină ± sulbactam	Unasyn®	150–200 mg/kg/zi	6–12 g
	Amoxicilină ± clavulanat[b]	Augmentin®	45–100 mg/kg/zi	0,75–1 g
	Piperacilină/tazobactam	Zosyn®	200–300 mg/kg/zi	12–18 g
	Penicilină		100 000–250 000 UI/kg/zi	12–18 milioane UI
Cefalosporine cu spectru larg	Ceftriaxonă	Rocephin®	50–75 mg/kg/zi	1–2 g
	Cefotaximă	Claforan®	150 mg/kg/zi	2–12 g
	Ceftazidimă	Fortaz®/Tazicef®	90–150 mg/kg/zi	4–6 g
	Cefepimă	Maxipime®	100–150 mg/kg/zi	2–6 g
Macrolide/azalide	Claritromicină	Biaxin®	15 mg/kg/zi	0,5–1 g
	Eritromicină	Ery-Tab®	30–50 mg/kg/zi	1–2 g
	Azitromicină	Zithromax®	10 mg/kg × 1 zi (× 2 zile dacă se administrează parenteral) și apoi 5 mg/kg în zilele 2–5	500 mg × 1 zi (× 2 zile dacă se administrează parenteral) și apoi 250 mg în zilele 2–5
Fluorochinolone[c]	Moxifloxacină	Avelox®	–	400 mg
	Gemifloxacină	Factive®	–	320 mg
	Levofloxacină	Levaquin®	8–20 mg/kg/zi	750 mg
	Ciprofloxacină	Cipro®	30 mg/kg/zi	1,2 g
Tetracicline[d]	Doxiciclină	Monodox®/Doxy 100™	2–5 mg/kg/zi	100–200 mg
	Tetraciclină clorhidrat		25–50 mg/kg/zi	1–2 g

(*continuare*)

TABEL 43–9 Dozele antibioticelor utilizate în tratamentul pneumoniei bacteriene (*continuare*)

Clasă de antibiotice	Antibiotic	Denumire comercială	Doză zilnică de antibiotic	
			Copii	Adulți (doza maximă/zi)
Aminoglicozide	Gentamicină		7,5–10 mg/kg/zi	7,5 mg/kg
	Tobramicină		7,5–10 mg/kg/zi	7,5 mg/kg
Carbapeneme	Imipenem	Primaxin®	60–100 mg/kg/zi	2–4 g
	Meropenem	Merrem®	30–60 mg/kg/zi	1–3 g
Altele	Vancomicină	Zyvox®	45–60 mg/kg/zi	2–3 g
	Linezolid	Cleocin®	20–30 mg/kg/zi	1,2 g
	Clindamicină		30–40 mg/kg/zi	1,8 g

[a]Dozele pot fi crescute în cazul afecțiunilor mai severe sau pot necesita ajustări la pacienții cu disfuncție organică.
[b]Doze crescute de amoxicilină și amoxicilină/clavulanat (de ex., 90 mg/kg/zi) se utilizează pentru *S. pneumoniae* penicilino-rezistent.
[c]Fluorochinolonele au fost evitate la copii din cauza potențialului de deteriorare a cartilajului articular; totuși, ele au fost administrate sigur și eficace în infecțiile bacteriene MDR la sugari și copii (a se vedea textul).
[d]Tetraciclinele sunt rareori utilizate la copii, în special la cei mai mici de 8 ani, din cauza inducerii pigmentării permanente a dinților.

- De obicei, diagnosticul de pneumonie nozocomială se stabilește pe baza prezenței unui nou infiltrat pe radiografia toracică, a febrei, a deteriorării funcției respiratorii și a apariției secrețiilor traheobronșice vâscoase, cu neutrofile prezente în număr crescut.

TRATAMENT

- Obiectivele terapeutice principale sunt eradicarea microorganismului responsabil și vindecarea completă. Comorbiditățile prezente ar trebui minimizate (de ex., disfuncții renale, pulmonare sau hepatice).
- Prioritare în examinarea pacientului cu pneumonie sunt evaluarea funcției respiratorii și determinarea prezenței semnelor de afectare sistemică, cum ar fi deshidratarea sau sepsisul, care pot conduce la colaps circulator.
- Terapia suportivă în cazul pacienților cu pneumonie include administrarea de oxigen umidificat, în cazul prezenței hipoxemiei, resuscitarea volemică, administrarea de bronhodilatatoare (salbutamol), dacă este prezent bronhospasmul, și fizioterapia respiratorie și drenajul postural, dacă există indicii de retenție a secrețiilor.
- Tratamentul adjuvant include hidratare adecvată (pe cale iv., dacă este necesar), aport nutrițional optim și controlul febrei.
- Tratamentul inițial al pneumoniei bacteriene este empiric și presupune utilizarea unuia sau a mai multor antibiotice cu spectru larg, cu acțiune asupra patogenilor cei mai probabili, după prelevarea probelor necesare pentru efectuarea testelor de laborator și a culturilor. În funcție de rezultatul culturilor, antibioterapia va fi restrânsă, indicându-se tratament țintit conform antibiogramei.
- Opțiunile adecvate de tratament empiric pentru pneumoniile bacteriene la adulți, în funcție de afecțiunile subiacente, sunt prezentate în **Tabelul 43–7**, iar la copii, în **Tabelul 43–8**. Posologia antibioticelor utilizate în tratamentul pneumoniei este prezentată în **Tabelul 43–9**.
- Pentru asigurarea eficacității tratamentului infecțiilor pulmonare, concentrația de antibiotic în secrețiile respiratorii trebuie să fie mai mare decât concentrația minimă inhibitorie (CMI) pentru patogenul identificat.
- Beneficiile administrării antibioticelor sub formă de aerosoli sau prin instilații endotraheale nu au fost complet demonstrate.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- În cazul pneumoniei dobândite în comunitate, ar trebui să se evalueze timpul necesar până la dispariția tusei, producția de spută și simptomele sistemice (de ex., stare generală alterată, greață sau vomă și letargie). Evoluția favorabilă ar trebui observată încă din primele 2 zile, cu remisiunea completă în 5–7 zile.
- În cazul pneumoniei dobândite în spital se vor evalua, pe lângă parametrii descriși anterior, numărul de leucocite, radiografia toracică și gazometria arterială.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 107, „Lower Respiratory Tract Infections", autori Martha G. Blackford, Mark L. Glover și Michael D. Reed, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Infecțiile tractului respirator superior

CAPITOLUL 44

OTITĂ MEDIE

- *Otita medie* este o inflamație a urechii medii, cel mai frecvent întâlnită la sugari și copii. Există trei subtipuri de otită medie: otita medie acută, otita medie seroasă (cu efuziune) și otita medie cronică. Cele trei subtipuri se diferențiază prin: (a) prezența semnelor acute ale infecției, (b) prezența semnelor de inflamație a mucoasei urechii medii și (c) prezența lichidului în urechea medie.
- La nivel mondial, au fost raportate mai mult de 709 milioane de cazuri de otită medie în fiecare an; jumătate dintre acestea afectează copiii cu vârsta sub 5 ani.

TABLOU CLINIC

- Primele indicii ale prezenței otitei medii acute la copil sunt starea de iritabilitate și faptul că acesta se trage de ureche.
- Pentru stabilirea diagnosticului de otită medie acută la copii este necesară prezența revărsatului lichidian în urechea medie sau a unuia dintre următoarele semne: (1) bombarea moderată până la severă a membranei timpanice sau apariție recentă de otoree, care nu este din cauza unei otite externe acute sau (2) bombarea ușoară a membranei timpanice și apariția durerii în ultimele 48 de ore sau congestia extremă a membranei timpanice.
- Copiii mici, care nu pot vorbi, sugerează existența otalgiei ținând, frecând sau trăgând urechea. Sugarii plâng, devin agitați și adorm cu dificultate. Semnele și simptomele includ: bombarea membranei timpanice, otoree, otalgie (considerată moderată sau severă dacă durează cel puțin 48 de ore) și febră (considerată severă dacă temperatura este 39°C [102,2°F] sau mai mare).

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului sunt managementul durerii, utilizarea prudentă a antibioticelor și prevenirea complicațiilor. În primul rând, este necesară diferențierea otitei medii de otita medie seroasă sau de otita medie cronică.
- Trebuie luată în considerare profilaxia primară a otitei medii acute prin vaccinare. Administrarea vaccinului pneumococic conjugat 7-valent la sugari a redus incidența otitei medii acute cu 6% până la 7%.
- Analgezicele administrate pe cale orală reprezintă opțiunea terapeutică în cazul otalgiei, în otita medie. **Paracetamolul** (*acetaminophen*) sau un antiinflamator nesteroidian, cum ar fi **ibuprofenul**, ar trebui administrat precoce pentru ameliorarea durerii.
- Antibioticele sunt recomandate în cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani, cu otalgie moderată până la severă sau cu febră cu valori de cel puțin 39°C (102,2°F) și, de asemenea, în cazul celor cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 de luni, cu otită medie acută bilaterală non-severă. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 de luni, cu otită acută medie unilaterală non-severă, și la cei cu vârsta între 24 de luni și 12 ani, cu otită medie acută non-severă, poate fi instituit tratament cu antibiotice sau pot fi monitorizați.
- Ca principiu general, se consideră că este necesară instituirea promptă a tratamentului cu antibiotice dacă diagnosticul este cert, dar acestea trebuie evitate, cel puțin la început, în cazul unui diagnostic incert.
- **Amoxicilina** în doze mari (80–90 mg/kg/zi) este recomandată pentru majoritatea pacienților. Pentru copiii cărora li s-a administrat amoxicilină în ultimele 30 de zile, au conjunctivită purulentă concomitentă sau au antecedente de infecții recurente care nu au răspuns la amoxicilină, este recomandată, în locul amoxicilinei, **amoxicilina-clavulanat** în doze mari (90 mg/kg/zi amoxicilină cu 6,4 mg/kg/zi clavulanat, divizat în două doze).
- Recomandările terapeutice pentru otita medie acută sunt prezentate în **Tabelul 44–1**.
- Dacă tratamentul cu amoxilicină eșuează, ar trebui să se aleagă un antibiotic activ împotriva *H. influenzae* și *M. catarrhalis* producători de β-lactamaze, precum și asupra tulpinilor rezistente de *S. pneumoniae*, cum ar fi amoxicilină-clavulanat în doze mari (recomandat) sau cefuroximă, cefdinir, cefpodoximă sau ceftriaxonă administrată intramuscular sau intravenos.

- Durata recomandată a tratamentului antibiotic la copiii cu vârsta de cel puțin 6 ani, cu otită medie acută ușoară-moderată, este de 5–7 zile. Unii experți au sugerat că poate fi suficient un tratament cu o durată de 3–5 zile, dar tratamentul pe termen scurt nu este recomandat copiilor cu vârsta mai mică de 2 ani.
- Inserția chirurgicală a unui tub de timpanostomie (tuburi T) este o metodă eficientă pentru prevenirea otitei medii recurente.
- Pacienții cu otită medie acută ar trebui reevaluați după 48–72 de ore, majoritatea copiilor fiind asimptomatici după 7 zile.

TABEL 44–1 Tratamentul antibiotic în otita medie acută

Antibiotic	Denumire comercială	Doză	Mențiuni[a]
Diagnostic inițial			
Amoxicilină	Amoxil®	80–90 mg/kg/zi oral, divizat în două doze	De elecție
Amoxicilină-clavulanat	Augmentin®	90 mg/kg/zi oral amoxicilină și 6,4 mg/kg/zi oral clavulanat, divizat în două doze	De elecție, dacă sunt prezente anumite criterii de diagnostic[b]
Cefdinir, cefuroximă, cefpodoximă	Omnicef®, Ceftin®, Vantin®	cefdinir (14 mg/kg/zi oral, în 1–2 doze) cefuroximă (30 mg/kg/zi oral, divizat în 2 doze) cefpodoximă (10 mg/kg/zi oral, divizat în 2 doze)	De a doua linie sau în cazul alergiei non-severe la peniciline
Ceftriaxonă (1–3 zile)	Rocephin®	50 mg/kg/zi im. sau iv. timp de 3 zile	De a doua linie sau în cazul alergiei non-severe la peniciline
Ineficiență la 48–72 de ore			
Amoxicilină-clavulanat[b]	Augmentin®	90 mg/kg/zi oral amoxicilină și 6,4 mg/kg/zi oral clavulanat, divizat în două doze	De elecție
Ceftriaxonă (1–3 zile)	Rocephin®	50 mg/kg/zi im. sau iv. timp de 3 zile	De elecție sau în cazul alergiei non-severe la peniciline
Clindamicină	Cleocin®	30–40 mg/kg/zi oral, divizat în 3 doze, în asociere cu cefalosporină de generația a treia	De a doua linie sau în cazul alergiei non-severe la peniciline

(im., intramuscular; iv., intravenos)
[a]Dacă pacientul a primit amoxicilină în ultimele 30 de zile, are conjunctivită purulentă concomitentă sau antecedente de infecții recurente care nu au răspuns la amoxicilină.
[b]Amoxicilină-clavulanat 90:6,4 sau 14:1 este disponibilă în SUA; 7:1 este disponibilă în Canada (se utilizează amoxicilină 45 mg/kg pentru prima doză, amoxicilină 45 mg/kg cu clavulanat 6,4 mg/kg pentru a doua doză).

FARINGITĂ

- *Faringita* este o infecție acută a orofaringelui sau a nazofaringelui, determinând 1–2% din totalul prezentărilor la medic în ambulatoriu. În principal, etiologia este virală, dar pot fi implicați și agenți bacterieni, dintre care cel mai comun este *Streptococcus pyogenes* sau streptococul β-hemolitic de grup A (SBHGA).

- Majoritatea cazurilor de faringită acută sunt determinate de virusuri (de ex., rinovirusul, coronavirusul și adenovirusul). O etiologie bacteriană pentru faringita acută este mult mai puțin probabilă. Cea mai frecventă cauză bacteriană este infecția cu SBHGA (10–30% dintre cazuri la copii și 5–15% la adulți).
- Complicațiile non-supurative ale faringitei cu SBHGA includ reumatism articular acut, glomerulonefrită acută, artrită reactivă, iar cele supurative, abces periamigdalian, abces retrofaringian, limfadenită cervicală, mastoidită, otită medie, rinosinuzită și fasceită necrozantă.

TABLOU CLINIC

- Cel mai frecvent simptom al faringitei este durerea în gât. Tabloul clinic al faringitei acute cu streptococ de grup A este prezentat în **Tabelul 44–2**.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului sunt ameliorarea semnelor clinice și a simptomelor, minimizarea reacțiilor adverse ale medicamentelor utilizate, prevenirea transmiterii infecției la contacți și prevenirea reumatismului articular acut și a complicațiilor supurative, precum abcesul periamigdalian, limfadenita cervicală sau mastoidita.
- Deoarece durerea este, frecvent, principalul motiv pentru care pacientul se prezintă la medic, se recomandă administrarea analgezicelor, precum **paracetamolul** sau a antiinflamatoarelor nesteroidiene, în scopul ameliorării durerii.
- Antibioticele de elecție sunt penicilina și amoxicilina. Tratamentul antibiotic ar trebui limitat la pacienții care prezintă caracteristici clinice și epidemiologice ale faringitei cu SBHGA, de preferință cu un test de laborator pozitiv (**Tabelul 44–3**). În **Tabelul 44–4** sunt prezentate antibioticele utilizate pentru eradicarea infecției cu SBHGA la purtătorii cronici, precum și posologia acestora. Pentru a maximiza probabilitatea eradicării bacteriene, durata tratamentului antibiotic în faringita cu SBHGA este de 10 zile, cu excepția cazurilor când se utilizează benzatin penicilină sau azitromicină.

TABEL 44–2 Tabloul clinic al faringitei acute streptococice

General

- Durere în gât cu apariție bruscă, de obicei autolimitantă
- Febră și alte simptome constituționale, cu remisiune în 3–5 zile
- Semnele clinice și simptomele sunt similare cu cele ale faringitei virale sau ale celei cauzate de alte bacterii

Semne și simptome ale faringitei cu SBHGA

- Durere în gât
- Odinofagie
- Febră
- Cefalee, greață, vărsături și durere abdominală (mai ales la copii)
- Eritem/inflamație a amigdalelor și a faringelui, cu sau fără exsudat
- Adenopatie latero-cervicală dureroasă
- Luetă eritematoasă, tumefiată, peteșii la nivelul palatului și erupție scarlatiniformă

Semne sugestive ale etiologiei virale a faringitei

- Conjunctivită
- Coriză
- Tuse

Teste de laborator

- Cultură din exsudat faringian
- Test rapid de detectare a antigenelor

- Majoritatea cazurilor de faringită sunt autolimitante; totuși, terapia antimicrobiană va grăbi procesul de vindecare atunci când se administrează precoce, în cazurile cu diagnostic cert de faringită cu SBHGA. Simptomele se remit, în general, în 3 sau 4 zile, chiar fără tratament. În general, nu este necesară urmărirea ulterioară a pacienților sau a contacților asimptomatici ai acestora.

TABEL 44–3 Antibiotice recomandate în faringita acută cu SBHGA și posologia acestora

Antibiotic	Denumire comercială	Doză	Durată	Nivelul dovezilor
Antibiotice preferate				
Penicilina V	Pen-V®	Copii: 250 mg de 2–3 ori/zi, oral Adulți: 250 mg de 4 ori/zi sau 500 mg de 2 ori/zi, oral	10 zile	IB
Benzatin penicilina G	Bicillin L-A®	Copii: <27 kg: 600 000 UI; ≥27 kg: 1 200 000 UI, im.	Doză unică	IB
Amoxicilină[a]	Amoxil®	Copii: 50 mg/kg o dată/zi (maximum 1000 mg); 25 mg/kg (maximum 500 mg) de 2 ori/zi, oral	10 zile	IB
Alergie la peniciline				
Cefalexină	Keflex®	Copii: 20 mg/kg/doză de 2 ori/zi, oral (maximum 500 mg/doză)	10 zile	IB
Cefadroxil	Duricef®	Copii: 30 mg/kg o dată/zi, oral (maximum 1 g)	10 zile	IB
Clindamicină	Cleocin®	Copii: 7 mg/kg/doză de 3 ori/zi (maximum 300 mg/doză), oral	10 zile	IIaB
Azitromicină[b]	Zithromax®	Copii: 12 mg/kg o dată pe zi (maximum 500 mg) pentru o zi, apoi 6 mg/kg o dată pe zi (maximum 250 mg) 4 zile, oral	5 zile	IIaB
Claritromicină[b]	Biaxin®	Copii: 15 mg/kg pe zi divizată în două doze (maximum 250 mg de două ori pe zi), oral	10 zile	IIaB

Recomandările de terapie sunt gradate în funcție de puterea recomandării (Clasa I, condiții pentru care există dovezi și/sau acord general că o anumită procedură sau tratament sunt benefice, utile și eficiente; Clasa II, condiții pentru care dovezile sunt contradictorii și/sau există divergențe de opinii cu privire la utilitatea/eficacitatea unei proceduri sau tratament; Clasa IIa, dovezile/opiniile pledează pentru utilitate/eficacitate; Clasa IIb, dovezile/opiniile privind utilitatea/eficacitatea sunt mai puțin concludente; Clasa III, condiții pentru care există dovezi și/sau acord general că o procedură/tratament nu sunt utile/eficiente și, în unele cazuri, pot fi dăunătoare) și de calitatea dovezilor (A, date derivate din multiple studii clinice randomizate sau meta-analize; B, date derivate dintr-un singur studiu randomizat sau din studii nerandomizate; C, doar consens al opiniilor experților, studii de caz sau standarde de îngrijire).

[a]Formulare standard, fără eliberare prelungită.

[b]Rezistența streptococului β-hemolitic de grup A (SBHGA) la acești agenți este variabilă și, pentru acești agenți, ar trebui luate în considerare datele locale de susceptibilitate.

TABEL 44–4 Antibiotice utilizate pentru eradicarea infecției cu SBHGA la purtătorii cronici și posologia acestora la copii

Antibiotic	Denumire comercială	Doze
Clindamicină	Cleocin®	20–30 mg/kg/zi divizată în 3 doze (maximum 300 mg/doză), oral
Amoxicilină-clavulanat	Augmentin®	40 mg/kg/zi divizată în 3 doze (maximum 2000 mg amoxicilină/zi), oral
Penicilină V și rifampicină	Pen-V®, Rifadin®	Penicilină V: 50 mg/kg/zi divizată în 4 doze, oral, 10 zile (maximum 2000 mg/zi); *și* rifampicină: 20 mg/kg/zi (maximum 600 mg/zi) în doză unică în ultimele 4 zile de tratament, oral
Benzatin penicilină G și rifampicină	Bicillin L-A®, Rifadin®	Benzatin penicilină G: <27 kg – 600 000 UI; ≥27 kg – 1 200 000 UI, în doză unică, im.; *și* rifampicină: 20 mg/kg/zi (maximum 600 mg/zi) divizată în 2 doze, oral, timp de 4 zile

RINOSINUZITĂ BACTERIANĂ ACUTĂ

- *Sinuzita* este definită ca o inflamație și/sau infecție a mucoasei sinusurilor paranazale. Este preferat termenul de rinosinuzită deoarece, de obicei, este afectată și mucoasa nazală. Majoritatea acestor infecții au etiologie virală. Este important să se facă diferența între sinuzita virală și cea bacteriană, în scopul optimizării deciziilor terapeutice.
- Sinuzita bacteriană acută este cel mai adesea cauzată de *S. pneumoniae* și *H. influenzae*, bacterii implicate și în etiologia otitei medii acute. Aceste microorganisme sunt responsabile pentru aproximativ 50–70% dintre sinuzitele bacteriene acute la adulți și copii.

TABLOU CLINIC

- Manifestările clinice tipice ale rinosinuzitei bacteriene sunt prezentate în **Tabelul 44–5**.

TABEL 44–5 Tabloul clinic al rinosinuzitei bacteriene

General

Tablouri clinice caracteristice rinosinuzitei bacteriene acute, spre deosebire de rinosinuzita virală:

- Început cu semne sau simptome persistente de rinosinuzită acută, cu durată ≥10 zile, fără evidențe de ameliorare clinică;
- Început cu semne sau simptome severe de febră înaltă (≥39°C [102,2°F]) și rinoree purulentă sau durere facială, timp de cel puțin 3–4 zile consecutive la începutul bolii;
- Început cu semne sau simptome care se agravează, caracterizate prin febră cu apariție recentă, cefalee sau intensificare a rinoreei, consecutiv unei infecții virale de tract respirator superior care a durat 5–6 zile și care s-a ameliorat inițial („dubla îmbolnăvire").

Semne și simptome

- Secreții nazale purulente, rinoree posterioară purulentă sau colorată, congestie sau obstrucție nazală, congestie facială sau senzație de preaplin, durere sau presiune facială, febră, cefalee, otalgie/presiune în urechi/senzație de urechi înfundate, halitoză, durere dentară, tuse și oboseală.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: reducerea semnelor și a simptomelor, asigurarea și menținerea permeabilității ostiumurilor sinusale, limitarea tratamentului antimicrobian la cazurile justificate, eradicarea infecției bacteriene printr-o terapie antimicrobiană adecvată, minimizarea duratei bolii, prevenirea complicațiilor și cronicizării.
- Decongestionantele nazale, precum **fenilefrina** și **oximetazolina**, administrate intranazal sub formă de spray, reduc inflamația ca urmare a vasoconstricției și sunt frecvent folosite în tratamentul rinosinuzitei nebacteriene. Durata de administrare a acestor produse trebuie limitată (nu mai mult de 3 zile) pentru a împiedica dezvoltarea toleranței și/sau a congestiei nazale de rebound. Decongestivele orale pot fi, de asemenea, utilizate pentru permeabilizarea sinusurilor și a foselor nazale. Irigațiile nazale cu soluție salină și inhalațiile cu vapori cresc hidratarea mucoasei, iar mucoliticele (de ex., guaifenezina) pot reduce vâscozitatea secrețiilor nazale. Antihistaminicele și decongestionantele orale pot determina uscarea mucoasei nazale și alterarea clearance-ului muco-ciliar și nu ar trebui utilizate în cazul sinuzitei bacteriene acute.
- Terapia antimicrobiană este superioară față de placebo în reducerea sau eliminarea simptomelor, deși beneficiul este redus.
- **Amoxicilina-clavulanat** reprezintă tratamentul de elecție în rinosinuzita bacteriană acută. Opțiunile terapeutice recomandate în rinosinuzita bacteriană acută la copii și adulți sunt prezentate în **Tabelele 44-6** și **44-7**.

TABEL 44-6 Antibiotice utilizate în tratamentul rinosinuzitei bacteriene acute la copii și posologia acestora

Antibiotic	Denumire comercială	Doze	Observații
Terapie empirică inițială			
Amoxicilină-clavulanat	Augmentin®	45 mg/kg/zi divizat în două doze, oral	De elecție
Amoxicilină-clavulanat	Augmentin®	90 mg/kg/zi divizat în două doze, oral	De a doua linie
Alergie la β-lactamine			
Clindamicină și cefiximă sau cefpodoximă	Cleocin®, Suprax®, Vantin®	Clindamicină (30–40 mg/kg/zi divizată în trei doze, oral) și cefiximă (8 mg/kg/zi divizată în două doze, oral) sau cefpodoximă (10 mg/kg/zi divizată în două doze, oral)	Alergie non-tip 1
Levofloxacină	Levaquin®	10–20 mg/kg/zi, o doză la fiecare 12–24 ore, oral	Alergie tip 1
Risc de rezistență la antibiotice sau eșec al terapiei inițiale			
Amoxicilină-clavulanat	Augmentin®	90 mg/kg/zi divizat în două doze, oral	
Clindamicină și cefiximă sau cefpodoximă	Cleocin®, Suprax®, Vantin®	Clindamicină (30–40 mg/kg/zi divizată în trei doze, oral) și cefiximă (8 mg/kg/zi divizată în două doze, oral) sau cefpodoximă (10 mg/kg/zi divizată în două doze, oral)	
Levofloxacină	Levaquin®	10–20 mg/kg/zi, o doză la fiecare 12–24 ore, oral	
Infecții severe care necesită spitalizare			
Ampicilină-sulbactam	Unasyn®	200–400 mg/kg/zi la fiecare 6 ore, iv.	
Ceftriaxonă	Rocephin®	50 mg/kg/zi la fiecare 12 ore, iv.	
Cefotaximă	Claforan®	100–200 mg/kg/zi la fiecare 6 ore, iv.	
Levofloxacină	Levaquin®	10–20 mg/kg/zi la fiecare 12–24 ore, iv.	

TABEL 44-7 Antibiotice utilizate în tratamentul rinosinuzitei bacteriene acute la adulți și posologia acestora

Antibiotic	Denumire comercială	Doze	Observații
Terapie inițială empirică			
Amoxicilină-clavulanat	Augmentin®	500 mg/125 mg de 3 ori/zi sau 875 mg/125 mg de 2 ori/zi, oral	De elecție
Amoxicilină-clavulanat	Augmentin®	2000 mg/125 mg de 2 ori/zi, oral	De a doua linie
Doxiciclină		100 mg de 2 ori/zi sau 200 mg o dată/zi, oral	De a doua linie
Alergie la β-lactamine			
Doxiciclină		100 mg de 2 ori/zi sau 200 mg o dată/zi, oral	
Levofloxacină	Levaquin®	500 mg o dată/zi, oral	
Moxifloxacină	Avelox®	400 mg o dată/zi, oral	
Risc de rezistență la antibiotice sau eșec al terapiei inițiale			
Amoxicilină-clavulanat	Augmentin®	2000 mg/125 mg de 2 ori/zi, oral	
Levofloxacină	Levaquin®	500 mg o dată/zi, oral	
Moxifloxacină	Avelox®	400 mg o dată/zi, oral	
Infecții severe care necesită spitalizare			
Ampicilină-sulbactam	Unasyn®	1,5–3 g la fiecare 6 ore, iv.	
Levofloxacină	Levaquin®	500 mg o dată/zi, oral	
Moxifloxacină	Avelox®	400 mg o dată/zi, oral	
Ceftriaxonă	Rocephin®	1–2 g la fiecare 12–24 ore, iv.	
Cefotaximă	Claforan®	2 g la fiecare 4–6 ore, iv.	

- Sunt necesare doze mari de amoxicilină-clavulanat în următoarele situații: (a) regiuni geografice cu rate endemice crescute (≥10%) de *S. pneumoniae* rezistent la penicilină, care poate provoca infecții invazive, (b) infecție severă, (c) copii care frecventează colectivități, (d) vârstă mai mică de 2 ani sau peste 65 de ani, (e) spitalizare recentă, (f) utilizare de antibiotice în ultima lună și (g) pacienți imunocompromiși.
- Durata terapiei antimicrobiene în rinosinuzita bacteriană acută nu a fost clar stabilită. În cazul rinosinuzitei necomplicate, în majoritatea studiilor, tratamentul antibiotic s-a administrat timp de 10–14 zile. La adulți, durata recomandată este de 5–7 zile.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 108, „Upper Respiratory Tract Infections", autori Christopher Frei și Bradi Frei, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 45

Sepsisul și șocul septic

- Definițiile termenilor referitori la *sepsis* sunt prezentate în **Tabelul 45–1**. Sindromul de răspuns inflamator sistemic, similar din punct de vedere fiziologic, se poate observa chiar și în absența unei infecții.

ETIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

- Infecțiile care duc cel mai frecvent la sepsis sunt cele de tract respirator (39%–50%), de tract urinar (5%–37%) și infecțiile intraabdominale (8%–16%). Sepsisul poate fi cauzat de bacterii Gram-negative (50%–62% dintre cazuri) sau de bacterii Gram-pozitive (37%–47%), precum și de fungi (5%) sau alte microorganisme.
- *Escherichia coli, Klebsiella* spp. și *Pseudomonas aeruginosa* sunt patogenii Gram-negativi izolați cel mai frecvent în sepsis. Alți patogeni Gram-negativi des întâlniți sunt: *Serratia* spp., *Enterobacter* spp. și *Proteus* spp. *P. aeruginosa* este cea mai frecventă cauză de deces din sepsis. Patogenii Gram-pozitivi frecvenți sunt: *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae*, stafilococii coagulazo-negativi și *Enterococcus* spp.
- *Speciile de Candida* (în mod particular, *Candida albicans*) sunt agenții etiologici fungici obișnuiți în infecțiile diseminate sanguin. Rata mortalității la 30 de zile prin sepsis asociat cu candidemie a fost de 54%.
- În cazul sepsisului cauzat de bacteriile Gram-negative, atenția, din punct de vedere fiziopatologic, s-a concentrat asupra componentei lipopolizaharidice (endotoxina) din peretele celular bacterian. Lipidul A este componenta înalt imunoreactivă a moleculei de endotoxină din peretele celular al bacteriilor Gram-negative, responsabilă pentru majoritatea efectelor toxice.
- Sepsisul implică o interacțiune complexă între mediatorii proinflamatori (de ex., factorul de necroză tumorală α [TNF-α]; interleukinele [IL]-1, IL-6) și cei antiinflamatori (de ex., antagoniștii receptorilor IL-1, IL-4 și IL-10). IL-8, factorul activator plachetar, leukotrienele și tromboxanul A_2 sunt, de asemenea, importanți.
- TNF-α este considerat mediatorul primar al sepsisului. Răspunsul inflamator sistemic în sepsis este asociat cu creșterea precoce a concentrației TNF-α, corelată cu severitatea sepsisului. Eliberarea de TNF-α duce la activarea altor citokine responsabile de afectarea celulară și stimulează eliberarea metaboliților acidului arahidonic, care contribuie la lezarea celulelor endoteliale.
- Un mecanism fundamental al producerii leziunilor în sepsis implică celulele endoteliale. În inflamație, permeabilitatea celulelor endoteliale crește, permițând celulelor circulante (de ex., granulocite) și constituenților plasmei să pătrundă în țesuturile inflamate, ceea ce poate duce la disfuncție de organ.
- O substanță endogenă cheie implicată în inflamația din sepsis este proteina C-reactivă, care favorizează fibrinoliza și inhibă inflamația. Nivelurile de proteină C sunt scăzute la pacienții cu sepsis.
- Șocul este complicația cea mai severă asociată sepsisului cauzat de bacteriile Gram-negative și duce la deces în aproximativ jumătate dintre cazuri. Altă complicație este reprezentată de coagularea intravasculară diseminată (CID), care apare la până la 50% dintre cazurile de șoc septic. CID este consecința activării necorespunzătoare a cascadei coagulării, determinând formarea de micro-trombi și, ulterior, consumul factorilor de coagulare, afectarea organelor și hemoragii. Sindromul de detresă respiratorie acută (*acute respiratory distress syndrome* – ARDS) este o altă complicație des întâlnită a sepsisului.
- Efectul hemodinamic caracteristic în sepsis este starea hiperdinamică, caracterizată prin debit cardiac crescut și o rezistență vasculară sistemică neobișnuit de scăzută.

TABLOU CLINIC

- Semnele și simptomele timpurii ale sepsisului sunt variabile și includ febră, frisoane și alterarea statusului mental. În locul febrei poate apărea hipotermia. Pacientul poate fi hipoxic. Semnele și simptomele sepsisului cu apariție precoce și al celui cu apariție tardivă sunt prezentate în **Tabelul 45–2**.

TABEL 45–1 Definiții ale termenilor referitori la sepsis

Termen	Definiție
Bacteriemie (fungemie)	Prezența bacteriilor viabile (fungilor) în circulația sistemică
Infecție	Răspuns inflamator ca urmare a invadării de către microorganisme a unui țesut gazdă în mod obișnuit steril
SIRS	Răspuns inflamator sistemic la o varietate de factori de agresiune, infecțioși sau neinfecțioși. Răspunsul se manifestă prin apariția a două sau a mai multora dintre situațiile următoare: temperatură corporală >38°C (>100,4°F) sau <36°C (<96,8°F); FC >90 bătăi/min; FR >20 respirații/min sau $PaCO_2$ <32 mmHg (<4,3 kPa); leucocite >12 000 /mm³ (>12 × 10⁹/l), <4 000 /mm³ (<4 × 10⁹/l) sau >10% (>0,10) forme nesegmentate (în bandă)
Sepsis	SIRS consecutiv unei infecții suspectate sau confirmate Alte criterii includ parametri generali (status mental alterat, balanță hidrică pozitivă de >20 ml/kg în 24 ore, hiperglicemie >120 mg/dl [>6,7 mmol/l]), inflamatorii (proteina C-reactivă plasmatică/ procalcitonina >2 SD peste valoarea normală), hemodinamici (hipotensiune arterială <90 mmHg (<12,0 kPa) sau PAM <70 mmHg (<9,3 kPa), saturație venoasă mixtă a oxigenului ridicată >70% (>0,70); CI >3,5 l/min/m² (>0,058 l/s/m²), parametri care indică disfuncția de organ (hipoxemie arterială; oligurie acută de <0,5ml/kg/oră sau 45 ml/oră pentru cel puțin 2 ore, creșterea creatininei >0,5 mg/dl (>0,44 µmol/l), tulburări de coagulare, ileus paralitic, trombocite <100 000/mm³ (<100 × 10⁹/l), bilirubină >4 mg/dl (>68 µmol/l); parametri asociați perfuzării tisulare (hiperlactatemie >1 mmol/l, scăderea reumplerii capilare)
Sepsis sever	Sepsis asociat cu disfuncția unuia sau a mai multor organe (disfuncție multiplă), hipoperfuzie sau hipotensiune. Hipoperfuzia și tulburările de perfuzare pot include, fără a se limita la, hipoxemie arterială (PaO_2/FiO_2<300), acidoză lactică, oligurie, creșterea creatininei, tulburări de coagulare (INR>1,5) și bilirubină crescută
Șoc septic	Sepsis cu hipotensiune persistentă chiar și după resuscitare lichidiană (administrare de fluide iv. 30 ml/kg) sau hiperlactatemie >1 mmol/l

(IC, index cardiac; FC, frecvența cardiacă; INR, raport internațional normalizat [*international normalized ratio*]; FR, frecvența respiratorie; SD, deviație standard [*standard deviation*]; SIRS, sindrom de răspuns inflamator sistemic [*systemic inflammatory response syndrome*]; T, temperatură; $PaCO_2$, presiunea parțială a dioxidului de carbon din sângele arterial; FiO_2, fracția oxigenului în aerul inspirat; PaO_2, presiunea parțială a oxigenului din sângele arterial; PAM, presiunea arterială medie)

Adaptat după *Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31:1250–1256.*

- Progresia sepsisului necontrolat determină disfuncții de organ, care pot include oligurie, instabilitate hemodinamică însoțită de hipotensiune sau șoc, acidoză lactică, hiperglicemie sau hipoglicemie, posibil leucopenie, CID, trombocitopenie, ARDS, hemoragie GI (gastrointestinală) sau comă.

TRATAMENT

- Principalele obiective ale tratamentului în sepsis sunt următoarele: diagnosticarea precoce și identificarea patogenului, eliminarea rapidă a sursei infecției, inițierea precoce a terapiei antimicrobiene agresive, întreruperea mecanismelor patogenice de producere a șocului septic și evitarea insuficienței de organ.
- Recomandările bazate pe evidențe pentru tratamentul sepsisului și al șocului septic (sursă, *Surviving Sepsis Campaign*) sunt prezentate în **Tabelul 45–3**.

TABEL 45–2 Semne şi simptome asociate sepsisului

Sepsis cu apariţie precoce	Sepsis cu apariţie tardivă
Febră sau hipotermie	Acidoză lactică
Frisoane	Oligurie
Tahicardie	Leucopenie
Tahipnee	CID
Greaţă, vărsături	Deprimare miocardică
Hiperglicemie	Edem pulmonar
Mialgie	Hipotensiune (şoc)
Letargie, stare generală alterată	Hipoglicemie
Proteinurie	Azotemie
Hipoxie	Trombocitopenie
Leucocitoză	ARDS
Hiperbilirubinemie	Hemoragie GI
Delir	Comă

(ARDS, sindrom de detresă respiratorie acută [*acute respiratory distress syndrome*]; CID, coagulare intravasculară diseminată, GI, gastrointestinal)

TABEL 45–3 Recomandări de tratament bazate pe evidenţe pentru sepsis şi şoc septic

Recomandări	Gradul recomandării[a]
Resuscitare iniţială (primele 6 ore)	
Resuscitare cantitativă a pacienţilor cu hipoperfuzie tisulară indusă de sepsis, PVC 8–12 mmHg (1,1–1,6 kPa), PAM ≥65 mmHg (≥8,6 kPa), debit urinar >0,5 ml/kg/h, $SvcO_2$ ≥70% (≥0,70)	1C
Antibioterapie	
Antibiotic cu spectru larg iv. în prima oră de la diagnosticarea şocului septic şi a sepsisului sever, activ pe cei mai probabili patogeni bacterieni/fungici	1B
Reevaluare zilnică a antibioterapiei pe baza datelor microbiologice şi clinice, în vederea îngustării spectrului de acţiune (dezescaladare)	1B
Politerapie empirică în cazul pacienţilor neutropenici cu sepsis sever şi al celor cu infecţii cu bacterii multirezistente, dificil de tratat, precum *Acinetobacter* şi *Pseudomonas* spp., pentru maximum 3–5 zile şi apoi dezescaladare	2B
Terapie cu lichide	
Soluţii cristaloide ca primă alegere	1B
Se iniţiază soluţiile cristaloide minimum 30 ml/kg, dar poate fi necesară o cantitate mai mare sau o administrare mai rapidă.	1C
Albumină, dacă pacientul necesită administrarea unor cantităţi mari de soluţii cristaloide	2C
Vasopresoare	
Iniţierea terapiei cu vasopresoare pentru menţinerea PAM ≥65 mmHg (≥8,6 kPa)	1C
Noradrenalină, ca vasopresor de primă alegere	1B
Adrenalină, atunci când este necesar un agent adiţional pentru menţinerea unei tensiunii arteriale adecvate.	2B
Dopamină, ca alternativă la noradrenalină, la pacienţii cu risc scăzut de tahiartimie şi bradicardie	2C

(continuare)

TABEL 45–3 Recomandări de tratament bazate pe evidențe pentru sepsis și șoc septic *(continuare)*

Recomandări	Gradul recomandării[a]
Terapie inotropă	
Se folosește dobutamină până la 20 µg/kg/min sau asociată agentului vasopresor, atunci când debitul cardiac rămâne scăzut sau persistă semnele de hipoperfuzie în ciuda unei PAM adecvate.	1C
Controlul glicemiei	
Se administrează insulină conform protocolului de terapie intensivă dacă nivelul glucozei este >180 mg/dl (>10 mmol/l) la 2 măsurători consecutive, până la scăderea valorilor acesteia <180 mg/dl (≤10 mmol/l).	1A
Corticosteroizi	
Hidrocortizon iv. 200 mg pe zi în caz de șoc septic doar dacă există răspuns nesatisfăcător după resuscitare lichidiană adecvată și administrare de vasopresoare.	2C
Doza de hidrocortizon trebuie redusă treptat atunci când nu mai este necesară administrarea de vasopresoare.	2D
Profilaxia trombozei venoase profunde	
Se utilizează zilnic heparină cu greutate moleculară mică și un dispozitiv de compresie pneumatică intermitentă, atunci când este posibil.	1B
Dacă clearance-ul creatininei este <30 ml/min (<0,5 ml/s), se utilizează heparină nefracționată sau dalteparină.	1A, 1A
Dacă heparina este contraindicată, se utilizează tratament mecanic profilactic.	2C
Profilaxia ulcerului de stres	
Tratamentul profilactic al ulcerului de stres ar trebui administrat pacienților cu factori de risc pentru hemoragie.	1B
Se preferă utilizarea inhibitorilor pompei de protoni în locul antihistaminicelor H2.	2C

(PVC, presiune venoasă centrală; PAM, presiune arterială medie; $SvcO_2$, saturație venoasă centrală în oxigen)

[a]Sistemul *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE): un sistem structurat de evaluare a calității evidențelor și de clasificare a recomandărilor, în practica clinică. Calitatea dovezilor: ridicată (grad A), moderată (grad B), scăzută (grad C) sau foarte scăzută (grad D). Gradul de recomandare: puternic (grad 1) sau slab (grad 2).

Adaptat după *Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013;41:580–637*

TERAPIE ANTIMICROBIANĂ

- Recomandările *Surviving Sepsis Campaign* propun inițierea terapiei iv. cu unul sau mai multe antibiotice în prima oră de la diagnosticarea șocului septic și a sepsisului sever fără șoc septic. Criteriile de selecție a regimului antimicrobian includ localizarea infecției, patogenii probabili și tiparele de susceptibilitate locală a antibioticelor, tipul infecției (dacă a fost dobândită în comunitate sau în spital), statusul imun al pacientului, expunerea recentă la antibiotice (în ultimele 3 luni) și profilul de susceptibilitate vs. rezistență la antibiotic pentru instituția medicală respectivă.
- Antibioticele care pot fi utilizate în tratamentul empiric al sepsisului sunt prezentate în **Tabelul 45–4.**
- Dacă se suspectează *P. aeruginosa*, precum și în cazul sepsisului consecutiv unei infecții dobândite în spital, regimul terapeutic ar trebui să includă o cefalosporină anti-pseudomonas (**ceftazidimă** sau **cefepimă**), fluorochinolonă anti-pseudomonas (**ciprofloxacină** sau **levofloxacină**) sau o aminoglicozidă.

TABEL 45–4 Regimuri antimicrobiene empirice în sepsis

Infecție (locul sau tipul)	Regim antimicrobian	
	Dobândită în comunitate	**Dobândită în spital**
Tract urinar	Ceftriaxonă sau ciprofloxacină/levofloxacină	Ciprofloxacină/levofloxacină sau ceftriaxonă sau ceftazidimă
Tract respirator	Levofloxacină[a]/moxifloxacină sau ceftriaxonă + claritromicină/azitromicină	Piperacilină/tazobactam sau ceftazidimă sau cefepimă + levofloxacină/ciprofloxacină sau aminoglicozidă, carbapenemă[b]
Intraabdominală	Ertapenem sau ciprofloxacină/levofloxacină + metronidazol	Piperacilină/tazobactam sau carbapenemă[b]
Piele/țesuturi moi	Vancomicină sau linezolid sau daptomicină	Vancomicină + piperacilină/tazobactam
Asociată cateterului		Vancomicină
Necunoscută		Piperacilină/tazobactam sau ceftazidimă/cefepimă sau imipenem/meropenem } ± vancomicină

[a]750 mg oral, o dată pe zi
[b]Imipenem, meropenem și doripenem.

- Terapia empirică combinată nu ar trebui administrată pentru mai mult de 3–5 zile. Terapia antimicrobiană ar trebui reevaluată zilnic pe baza datelor microbiologice și clinice.
- Dacă există suspiciunea ca *S. aureus* să fie meticilino-rezistent, se preferă linezolid, în locul vancomicinei, din cauza penetrabilității slabe a vancomicinei la nivel pulmonar, precum și din cauza apariției, la nivel mondial, a *S. aureus* intermediar rezistent la vancomicină.
- Durata medie a terapiei antimicrobiene este, în mod obișnuit, de 7–10 zile, în timp ce pentru infecțiile fungice pot fi necesare 10–14 zile de terapie.
- Pentru tratamentul candidozei invazive se utilizează echinocandine, triazoli sau amfotericină B. Alegerea depinde de statusul clinic al pacientului, specia fungică și susceptibilitatea acesteia, toxicitatea relativă a medicamentului, prezența unor disfuncții de organ care ar putea afecta clearance-ul medicamentului, expunerea anterioară a pacientului la agenții antifungici. În general, infecțiile fungice sistemice suspectate care pot duce la sepsis, la pacienții non-neutropenici, ar trebui tratate empiric cu fluconazol parenteral sau cu o echinocandină.

SUPORT HEMODINAMIC

- Ghidurile *Surviving Sepsis Campaign* recomandă PAM de cel puțin 65 mmHg (8,6 kPa) pentru pacienții cu șoc septic.
- Resuscitarea lichidiană rapidă este cea mai potrivită intervenție inițială pentru tratamentul hipotensiunii din sepsis. Obiectivul este de a maximiza debitul cardiac prin creșterea presarcinii ventriculului stâng, ceea ce duce în final la refacerea perfuziei tisulare.
- Administrarea de fluide trebuie ajustată treptat, pentru atingerea obiectivelor privind ritmul cardiac, debitul urinar, tensiunea arterială (TA) și statusul mental. Soluțiile izotonice de cristaloizi, cum ar fi soluția de clorură de sodiu 0,9% sau soluția Ringer lactat, sunt frecvent utilizate pentru resuscitare lichidiană.
- Soluțiile izo-oncotice de coloizi (plasmă și fracțiuni proteice plasmatice), cum ar fi soluția de albumină 5% și hidroxietilamidon 6%, oferă avantajul unei refaceri mai rapide a volumului intravascular prin administrarea unui volum mai mic de soluție. Cu toate acestea, coloizii sintetici pot determina afectare renală dependentă de doză și creșterea riscului hemoragic. În general, pentru resuscitarea lichidiană sunt recomandate soluțiile de cristaloizi, deoarece soluțiile coloidale nu aduc beneficii suplimentare, dar și datorită prețului mai scăzut.

TABEL 45–5 Activitatea asupra receptorilor a medicamentelor cardiovasculare utilizate în șocul septic

Medicament	α_1	α_2	β_1	β_2	Dopaminergic
Dopamină	++/+++	?	++++	++	++++
Dobutamină	+	+	++++	++	0
Noradrenalină	+++	+++	+++	+/++	0
Fenilefrină	++/+++	+	?	0	0
Adrenalină	++++	++++	++++	+++	0

(α_1, receptor adrenergic α_1; α_2, receptor adrenergic α_2; β_1, receptor adrenergic β_1; β_2, receptor adrenergic β_2; 0, fără activitate; ++++, activitate maximă; ?, nu se cunoaște activitatea)

MEDICAMENTE PENTRU SUPORTUL INOTROP ȘI VASOACTIV

- Dacă resuscitarea lichidiană este insuficientă pentru menținerea perfuziei tisulare, se impune utilizarea medicamentelor inotrope și vasoactive. Alegerea acestora și stabilirea dozelor se bazează pe proprietățile farmacologice ale diverselor catecolamine și pe modul în care acestea influențează parametrii hemodinamici (**Tabelul 45–5**).

Protocol sugerat pentru utilizarea agenților inotropi și vasoactivi

- La pacienții cu sepsis și semne clinice de șoc și hipotensiune marcată, care nu răspund la terapie agresivă cu lichide, noradrenalina este agentul preferat pentru creșterea PAM. Comparativ cu dopamină, este mai puțin aritmogenă, iar studiile au arătat beneficii în reducerea mortalității. Adrenalina este alternativa la noradrenalină în caz de hipotensiune refractară. Dopamina și adrenalina au potențial mai mare de a induce sau exacerba tahicardia comparativ cu noradrenalina. Fenilefrina este recomandată doar ca terapie de salvare, în cazul în care tahicardia și aritmia limitează utilizarea adrenalinei și a noradrenalinei. La pacienții cu sepsis și IC scăzut după administrarea corespunzătoare a terapiei cu lichide și atingerea PAM adecvate, dobutamina este agentul de primă linie, deoarece crește debitul cardiac cu efecte minime asupra rezistenței vasculare sistemice, datorită efectului puternic inotrop.

Resuscitare inițială

- Resuscitarea inițială a unui pacient cu sepsis sever sau hipoperfuzie tisulară indusă de sepsis trebuie inițiată în primele 6 ore de la diagnostic. Obiectivele urmărite în primele 6 ore sunt menținerea presiunii venoase centrale (PVC) între 8 și 12 mmHg (1,1–1,6 kPa), a PAM cel puțin egală cu 65 mmHg (≥8,6 kPa), un debit urinar de cel puțin 0,5 ml/kg/h și a unui nivel al saturației venoase centrale sau mixte de oxigen ($SvcO_2$) de cel puțin 70% (≥0,70).

Terapie adjuvantă

- Inițierea terapiei cu insulină este recomandată dacă glicemia are valori mai mari de 180 mg/dl (>10 mmol/l), stabilind valori țintă maxime de până la 180 mg/dl (10 mmol/l) pentru majoritatea bolnavilor critici, pentru a ameliora rezultatele și pentru a reduce, în același timp, riscul de hiperglicemie.
- Nivelurile de cortizol variază în limite largi la pacienții cu șoc septic, unele studii sugerând o mortalitate crescută atât la niveluri crescute, cât și la niveluri serice scăzute de cortizol. Hidrocortizonul iv. trebuie administrat doar dacă nu poate fi asigurată stabilitatea hemodinamică după resuscitare lichidiană adecvată și terapie vasopresoare, independent de gradul insuficienței corticosuprarenale, ceea ce face inutilă efectuarea testului de stimulare cu ACTH.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 119, „Severe Sepsis and Septic Shock", autor S. Lena Kang-Birken, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 46

Bolile cu transmitere sexuală

- Spectrul bolilor cu transmitere sexuală (BTS) include bolile venerice clasice – gonoree, sifilis, şancru moale, limfogranulom veneric şi granulomul inghinal – şi cele cauzate de alţi agenţi patogeni, care se transmit prin contact sexual (**Tabelul 46–1**). Sindroamele clinice comune asociate BTS sunt prezentate în **Tabelul 46–2**. Informaţii curente legate de epidemiologia, diagnosticul şi tratamentul bolilor cu transmitere sexuală oferite de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) se pot găsi pe pagina web *www.cdc.gov*.

GONOREE

- *Neisseria gonorrhoeae* este un diplococ Gram-negativ, care cauzează peste 300 000 de infecţii noi, în fiecare an, în Statele Unite ale Americii. Omul este singura gazdă cunoscută pentru acest parazit intracelular.

TABLOU CLINIC

- Persoanele infectate pot fi simptomatice sau asimptomatice. Pot prezenta infecţii complicate sau necomplicate, care pot afecta diferite zone anatomice.
- Cele mai comune caracteristici ale infecţiei gonococice sunt prezentate în **Tabelul 46–3**. Aproximativ 15% dintre femeile cu gonoree vor dezvolta boală inflamatorie pelvină. Netratată, boala inflamatorie pelvină poate fi o cauză indirectă pentru sarcina ectopică şi infertilitate.
- La 0,5%–3% dintre pacienţii cu gonoree, gonococii invadează sistemul circulator şi produc infecţii diseminate. Manifestările clinice comune ale infecţiei gonococice diseminate includ leziuni cutanate necrozante, tenosinovită şi artrită monoarticulară.
- Diagnosticul infecţiilor gonococice poate fi stabilit pe baza examenului microscopic pe frotiu colorat Gram, a culturii bacteriene (metoda cea mai precisă) sau prin metode moderne bazate pe detecţia componentelor celulare ale gonococului (de ex., enzime, antigeni, ADN sau lipopolizaharide) în probe biologice.
- Dintre testele de diagnostic utilizate, cultura bacteriană realizată din fluide infectate nu este cea mai sensibilă, dar rămâne testul de diagnostic de elecţie, deoarece oferă specificitate înaltă.
- Alte metode de diagnostic includ metodele imunoenzimatice, probe de ADN şi tehnici pentru amplificarea acizilor nucleici.

TRATAMENT

- **Ceftriaxona** administrată parenteral rămâne unicul tratament recomandat pentru gonoree (**Tabelul 46–4**). Dacă ceftriaxona nu este disponibilă, poate fi înlocuită cu **cefiximă**, o doză orală unică de 400 mg, fiind necesară o retestare, după 2 săptămâni, pentru verificarea eficacităţii tratamentului.
- Suprainfecţia cu Chlamydia la pacienţii cu gonoree este prezentă în până la 50% dintre cazuri la femei şi 20% la bărbaţi şi constituie cauza majoră pentru uretrita, cervicita şi salpingita post-gonococică la pacienţii trataţi pentru gonoree. Ca urmare, tratamentul concomitent cu azitromicină este preferat, în prezent, în locul doxiciclinei şi este recomandat pentru toţi pacienţii trataţi pentru gonoree.
- Pentru femeile însărcinate, care prezintă infecţie cu *N. gonorrhoeae*, este recomandată administrarea de ceftriaxonă. În caz de suspiciune de infecţie concomitentă cu *Chlamydia trachomatis*, se preferă tratamentul cu azitromicină.
- Tratamentul gonoreei în timpul sarcinii este esenţial pentru a preveni conjunctivita neonatală. CDC recomandă aplicarea unguentului oftalmic cu eritromicină (0,5%) în fiecare ochi, în sacul conjunctival, imediat după naştere pentru a preveni conjunctivita neonatală.

TABEL 46–1 Boli cu transmitere sexuală

Boală	Agenți patogeni asociați
Infecții bacteriene	
Gonoree	*Neisseria gonorrhoeae*
Sifilis	*Treponema pallidum*
Șancru moale	*Haemophilus ducreyi*
Granulom inghinal	*Calymmatobacterium granulomatis*
Infecții intestinale	*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter*
Infecție cu *Campylobacter*	*Campylobacter jejuni*
Vaginoză bacteriană	*Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp.
Infecții cu streptococ β-hemolitic grup B	*Streptococcus* grup B
Infecții cu Chlamidya	
Uretrită non-gonococică	*Chlamydia trachomatis*
Limfogranulom veneric	*C. trachomatis*, tip L
Infecții virale	
Sindromul imunodeficienței dobândite	Virusul imunodeficienței umane (HIV)
Herpes genital	Virusul herpes simplex, tip I și II
Hepatită virală	Virusul hepatitei A, B, C și D
Condiloame acuminate	Virusul papiloma uman (HPV)
Molluscum contagiosum	Poxvirus
Infecție cu Citomegalovirus	Cytomegalovirus
Infecții cu Mycoplasma	
Uretrită non-gonococică	*Mycoplasma genitalium*
Infecții cu protozoare	
Tricomoniază	*Trichomonas vaginalis*
Amoebiază	*Entamoeba histolytica*
Giardiază	*Giardia lamblia*
Infecții fungice	
Candidoză vaginală	*Candida albicans*
Infecții parazitare	
Scabie	*Sarcoptes scabiei*
Pediculoză pubiană	*Phthirus pubis*
Enterobioză (Oxiuroză)	*Enterobius vermicularis*

SIFILIS

- Sifilisul este cauzat de spirocheta *Treponema pallidum*.
- În mod obișnuit, infecția se transmite prin contact sexual cu mucoase infectate sau cu leziuni cutanate, deși, în cazuri rare, este posibilă transmiterea prin contact personal în afara contactului sexual, inoculare accidentală sau transfuzie de sânge.

TABEL 46–2 Sindroame cauzate de agenți patogeni cu transmitere sexuală

Sindrom	Agenți patogeni implicați în mod obișnuit	Manifestări clinice[a]
Uretrită	*Chlamydia trachomatis*, virusul Herpes simplex, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma Mycoplasma genitalium*	Secreții uretrale, disurie
Epididimită	*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*	Durere la nivelul scrotului, durere inghinală, durere în flanc, secreții uretrale
Cervicită/ vulvovaginită	*C. trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, virusul herpes simplex, virusul papiloma uman, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*	Secreții vaginale anormale, prurit/iritație vulvară, disurie, dispareunie
Ulcere genitale (dureroase)	*Haemophilus ducreyi*, virusul herpes simplex	În mod obișnuit, apar leziuni multiple veziculare/pustulare (herpes) sau papulare/pustulare (*H. ducreyi*), care pot colaba; limfadenopatie[b] sensibilă și dureroasă
Ulcere genitale (nedureroase)	*Treponema pallidum*	În mod obișnuit, apare o singură leziune papulară
Condiloame genitale/ anale	Virusul papiloma uman (HPV)	Leziuni multiple, cu dimensiuni mici, până la condiloame exofitice mari
Faringită	*C. trachomatis* (?), virusul herpes simplex, *N. gonorrhoeae*	Simptome de faringită acută, limfadenopatie cervicală, febră[c]
Proctită	*C. trachomatis*, virusul herpes simplex, *N. gonorrhoeae*, *T. pallidum*	Constipație, disconfort anorectal, tenesme, secreții rectale mucopurulente
Salpingită	*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*	Dureri în etajul abdominal inferior, secreții purulente cervicale sau vaginale, masă anexială, febră[d]

[a]Pentru unele sindroame manifestările clinice pot fi minime sau absente.
[b]Infecția herpetică recurentă se poate manifesta sub forma unei singure leziuni.
[c]Majoritatea cazurilor de infecții gonococice faringiene sunt asimptomatice.
[d]Salpingitia crește riscul de sarcină ectopică și infertilitate.

TABLOU CLINIC

- Tabloul clinic al sifilisului este variat, fiind posibilă progresia prin mai multe etape, în cazul pacienților netratați sau tratați inadecvat (**Tabelul 46–5**).

Sifilis primar

- Sifilisul primar se caracterizează prin apariția unui șancru la nivelul țesutului cutanat sau muco-cutanat. Șancrul persistă timp de 1–8 săptămâni, apoi dispare spontan.

Sifilis secundar

- Stadiul secundar al sifilisului se caracterizează printr-o varietate de erupții muco-cutanate, consecutive diseminării hematogene și limfatice a *T. pallidum*.
- Semnele și simptomele sifilisului secundar dispar în 4–10 săptămâni; totuși, în cazul pacienților netratați este posibilă recurența leziunilor în orice moment în decurs de 4 ani.

TABEL 46–3 Caracteristicile infecțiilor gonococice

	Bărbați	Femei
Generale	Perioada de incubație: 1–14 zile	Perioada de incubație: 1–14 zile
	Apariția simptomelor în 2–8 zile	Apariția simptomelor în 10 zile
Localizare	Cea mai comună: uretră	Cea mai comună: canalul endocervical
	Altele: rect (de obicei cauzată de sexul anal la MSM), orofaringe, ochi	Altele: uretră, rect (de obicei cauzată de contaminare perineală), orofaringe, ochi
Simptome	De obicei simptomatice, dar pot fi asimptomatice	Pot fi asimptomatice sau cu simptome minime
	Infecții uretrale: disurie și urinări frecvente	Infecții endocervicale: de obicei, asimptomatice sau ușor simptomatice
	Infecții anorectale: de la asimptomatice până la dureri rectale severe	Infecții uretrale: disurie, urinări frecvente
	Infecții faringiene: de la asimptomatice până la faringită ușoară	Infecții anorectale și faringiene; simptome similare cu cele manifestate la bărbați
Semne	Secrețiile purulente uretrale sau rectale pot fi minime până la abundente Anorectal: prurit, secreții mucopurulente, sângerări	Secreții vaginale anormale sau sângerări uterine; secrețiile purulente uretrale sau rectale pot fi minime până la abundente
Complicații	Rare (epididimită, prostatită, limfadenopatie inghinală, strictură uretrală)	Boală inflamatorie pelvină cu complicații asociate (de ex., sarcină ectopică, infertilitate)
	Gonoree diseminată	Gonoree diseminată (de trei ori mai frecventă la femei decât la bărbați)

(MSM, bărbați care întrețin relații sexuale cu bărbați [*men who have sex with men*])

Sifilis latent

- Se consideră că pacienții cu un test serologic pozitiv pentru sifilis, dar fără alte dovezi ale bolii, au sifilis latent.
- Majoritatea pacienților cu sifilis latent, netratați, nu prezintă alte sechele, dar, în aproximativ 25% până la 30% dintre cazuri, progresează la neurosifilis sau la sifilis tardiv, cu manifestări diferite față de neurosifilis.

Sifilis terțiar și neurosifilis

- Patruzeci la sută dintre pacienții cu sifilis primar sau secundar dezvoltă infecție la nivelul SNC.

DIAGNOSTIC

- Deoarece *T. pallidum* este dificil de cultivat *in vitro*, diagnosticul se bazează, în principal, pe metode microscopice (microscopia în câmp întunecat sau imunofluorescență directă) de examinare a unei probe obținute dintr-o leziune seroasă suspectată sau pe rezultatele testelor serologice.
- Testele serologice reprezintă elementul de bază în diagnosticul sifilisului și sunt clasificate ca non-treponemice (pun în evidență anticorpii nespecifici) și treponemice (pun în evidență anticorpii specifici). Testele non-treponemice includ testul VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), testul RPR (*Rapid Plasma Reagin*), testul USR (*Unheated Serum Reagin*) și testul TRUST (*Toluidine Red Unheated Serum Test*).
- Testele treponemice sunt mult mai sensibile decât cele non-treponemice și sunt utilizate pentru confirmarea diagnosticului (de ex., absorbția anticorpilor fluorescenți).

TABEL 46–4 *Tratamentul gonoreei*

Tipul infecției	Tratament recomandat[a]	Tratament alternativ[a]
Infecții necomplicate ale cervixului, uretrei și rectului la adulți	Ceftriaxonă 250 mg im., doză unică *plus* Azitromicină 1 g oral, doză unică	Cefiximă 400 mg oral, doză unică *plus* Azitromicină 1 g oral, doză unică, sau doxiciclină 100 mg oral, de două ori pe zi, timp de 7 zile[b,c] sau Gemifloxacină 320 mg oral, doză unică sau gentamicină 240 mg im.[e] *plus* Azitromicină 2 g oral, doză unică
Infecții faringiene necomplicate	Ceftriaxonă 250 mg im., doză unică *plus* Azitromicină 1 g oral, doză unică	Se recomandă consultarea unui specialist în boli infecțioase
Infecție gonococică diseminată la adulți (>45 kg)	Ceftriaxonă 1–2 g im. sau iv. la 12–24 ore[e] *plus* Azitromicină 1 g oral, doză unică	Cefotaximă 1 g iv. la 8 ore[e] sau ceftizoximă 1 g iv. la 8 ore[e] *plus* Azitromicină 1 g oral, doză unică
Infecții necomplicate ale cervixului, uretrei, faringelui și rectului la copii (<45 kg)	Ceftriaxonă 25–50 mg/kg iv. sau im. în doză unică (a nu se depăși doza de 125 mg)	
Infecție gonococică diseminată la copii (<45 kg)	Ceftriaxonă 50 mg/kg iv. sau im. zilnic în doză unică (a nu se depăși doza de 1 g)	
Conjunctivită gonococică la adulți	Ceftriaxonă 1 g im. doză unică[f]	

(continuare)

TABEL 46–4 Tratamentul gonoreei (*continuare*)

Tipul infecției	Tratament recomandat[a]	Tratament alternativ[a]
Conjunctivită neonatală gonococică	Ceftriaxonă 25–50 mg/kg iv. sau im., doză unică (a nu se depăși doza de 125 mg)	
Infecție gonococică diseminată la nou-născuți	Ceftriaxonă 25–50 mg/kg/zi iv. sau im. în doză unică sau Cefotaximă 25 mg/kg corp iv. sau im., de două ori pe zi, timp de 7 zile sau 10–14 zile dacă există suspiciune de meningită[h]	
Nou-născuți de la mame cu gonoree (profilaxie)	Eritromicină (0,5%) unguent oftalmic, o singură administrare[g] Ceftriaxonă 25–50 mg/kg im. sau iv, în doză unică (a nu se depăși doza de 125 mg)	

[a]Recomandări ale CDC.
[b]Tetraciclinele sunt contraindicate în timpul sarcinii. La gravide se utilizează cefalosporinele recomandate. În cazul alergiilor severe la cefalosporine se recomandă consultarea unui specialist în boli infecțioase.
[c]Pentru pacienții care nu răspund la tratamentul alternativ, se recomandă ceftriaxonă 250 mg im., în doză unică, plus azitromicină 1 g oral, la recomandarea unui specialist în boli infecțioase.
[d]Pentru pacienții cu alergie severă la cefalosporine.
[e]Durata tratamentului parenteral se va determina prin consultarea unui specialist în boli infecțioase. Durata terapiei parenterale pentru meningită este de cel puțin 10–14 zile, iar pentru endocardită cel puțin 4 săptămâni.
[f]Se recomandă lavajul ochiului infectat cu ser fiziologic (soluție salină sterilă 0,9%). Se recomandă tratament empiric pentru *C. trachomatis*.
[g]Eficacitatea în prevenția conjunctivitei cu Chlamydia este neclară.
[h]Se recomandă măsuri suplimentare la administrarea ceftriaxonei în cazul nou-născuților cu hiperbilirubinemie.

TABEL 46–5 Caracteristici clinice ale sifilisului

Generale	
Primar	Perioada de incubație: 10–90 de zile (media: 21 de zile)
Secundar	Se dezvoltă în 2–8 săptămâni de la infecția inițială, la pacienții netrataţi sau trataţi inadecvat.
Latent	Se dezvoltă în 4–10 săptămâni după stadiul secundar la pacienții netrataţi sau trataţi inadecvat.
Terțiar	Se dezvoltă după 10–30 de ani de la infecția primară la aproximativ 30% dintre pacienții netrataţi sau trataţi inadecvat.
Localizare	
Primar	Organe genitale externe, regiunea perianală, cavitate bucală și gât
Secundar	Implicare multisistemică secundară diseminării hematogene și limfatice
Latent terțiar	Implicare multisistemică potențială (stare latentă) SNC, inimă, ochi, oase și articulații
Semne și simptome	
Primar	Leziune (șancru) unică, nedureroasă, indurată, care se poate eroda, ulcera și în cele din urmă se vindecă (tipic); limfadenopatia regională este comună; pot exista leziuni multiple, purulente, dureroase, dar mai puțin frecvente.
Secundar	Rash pruriginos sau nepruriginos, leziuni muco-cutanate, simptome asemănătoare gripei, limfadenopatie
Latent	Asimptomatic
Terțiar	Sifilis cardiovascular (aortită luetică, insuficiență aortică), neurosifilis (meningită, pareză generalizată, demență, tabes dorsal, pierderea auzului ca urmare a afectării nervului vestibulocohlear, cecitate), goma sifilitică la nivelul oricărui organ sau țesut

(SNC, sistem nervos central)

TRATAMENT

- Recomandările CDC privind tratamentul sifilisului sunt prezentate în **Tabelul 46–6**. Tratamentul de elecție este **penicilina G,** administrată parenteral, indiferent de stadiul bolii. Benzatin peniclina G este singura penicilină eficace după administrare în doză unică.
- Pacienții cu parametri modificați ai lichidului cefalorahidian trebuie trataţi ca având neurosifilis.
- Pentru femeile însărcinate, penicilina este tratamentul de elecție în dozele recomandate pentru stadiile particulare ale sifilisului. Pentru a asigura succesul tratamentului și pentru a preveni transmiterea sifilisului la făt, unii experți susțin administrarea unei doze suplimentare de benzatin penicilină G de 2,4 milioane UI, intramuscular, la 1 săptămână după finalizarea tratamentului recomandat.
- Majoritatea pacienților trataţi pentru sifilisul primar și secundar dezvoltă reacția Jarisch-Herxheimer după tratament, caracterizată prin simptome asemănătoare gripei, cum ar fi cefalee tranzitorie, febră, frisoane, stare generală alterată, artralgii, mialgii, tahipnee, vasodilatație periferică și agravarea leziunilor sifilitice. Reacția Jarisch-Herxheimer nu trebuie confundată cu alergia la peniciline. Majoritatea reacțiilor pot fi gestionate prin tratament simptomatic cu analgezice, antipiretice și odihnă.
- Recomandările CDC privind monitorizarea serologică a pacienților trataţi pentru sifilis sunt prezentate în **Tabelul 46–6**.
- În cazul femeilor care au urmat tratament în timpul sarcinii și prezintă risc mare de reinfecție, se recomandă teste cantitative non-treponemice lunare.

TABEL 46–6 Terapia medicamentoasă și monitorizarea în sifilis

Stadiul/Tipul sifilisului	Tratament recomandat[a,b]	Monitorizare prin teste serologice
Sifilis primar, secundar sau latent timpuriu (durata <1 an)	Adulți: Benzatin penicilină G 2,4 milioane UI în doză unică im. Copii: Benzatin penicilină G 50 000 UI/kg corp, în doză unică im., până la 2,4 milioane UI	Teste cantitative non-treponemice la 6 și 12 luni pentru sifilis primar și secundar; la 6, 12 și 24 luni pentru sifilisul latent timpuriu[c]
Sifilis latent tardiv (durată >1 an) sau sifilis latent de durată necunoscută sau sifilis terțiar sau retratament	Adulți: Benzatin penicilină G 2,4 milioane UI, im., o singură doză pe săptămână, timp de 3 săptămâni consecutive (în total 7,2 milioane UI) Copii: Benzatin penicilină G 50 000 UI/kg corp, im., o singură doză pe săptămână, timp de 3 săptămâni consecutive (în total până la 7,2 milioane UI)	Teste cantitative non-treponemice la 6, 12 și 24 luni[d,e]
Neurosifilis	Penicilină G cristalină, hidrosolubilă, 18–24 milioane UI, iv. (3–4 milioane UI la fiecare 4 ore sau în perfuzie continuă), timp de 10–14 zile[f] *sau* Procain penicilină G, hidrosolubilă, 2,4 milioane UI, im., zilnic plus probenecid 500 mg oral, de patru ori pe zi, amândouă timp de 10–14 zile[f]	Examinarea LCR la 6 luni, până la normalizarea numărului de celule; dacă nu scade numărul de celule la 6 luni sau nu se normalizează la 2 ani, se ia în considerare reluarea tratamentului
Sifilis congenital (nou-născut cu boală confirmată sau cu probabilitate mare)	Penicilină G cristalină, hidrosolubilă, 50 000 UI/kg corp/doză, iv., la fiecare 12 ore, în primele 7 zile de viață, apoi la 8 ore, timp de încă 3 zile, cu o durată totală de 10 zile *sau* Procain penicilină G 50 000 UI/kg corp, im., zilnic, timp de 10 zile	Urmărirea tratamentului prin teste serologice se recomandă doar dacă se folosesc alte antibiotice decât peniciline

Pacienți alergici la peniciline[g]		
Sifilis primar, secundar sau latent timpuriu	Doxiciclină 100 mg oral, la 12 ore, zilnic, timp de 14 zile[g,h] *sau* Tetraciclină 500 mg oral, la 6 ore, zilnic, timp de 14 zile[h] *sau* Ceftriaxonă 1–2 g im. sau iv., zilnic, timp de 10–14 zile	Similar ca pentru pacienții fără alergie la peniciline
Sifilis latent tardiv (durata >1 an) sau sifilis de durată necunoscută	Doxiciclină 100 mg oral, la 12 ore, zilnic, timp de 28 de zile[h,i] *sau* Tetraciclină 500 mg oral, la 6 ore, zilnic, timp de 28 de zile[h,i]	Similar ca pentru pacienții fără alergie la peniciline

[a]Recomandări ale CDC.
[b]CDC recomandă testarea pentru HIV la toți pacienții diagnosticați cu sifilis.
[c]Se recomandă monitorizare mai frecventă (de ex., la 3, 6, 9, 12 și 24 luni) pentru pacienți infectați cu HIV.
[d]Se recomandă monitorizare mai frecventă (de ex., la 6, 12, 18 și 24 luni) pentru pacienți infectați cu HIV.
[e]Nu există recomandări specifice privind sifilisul terțiar, din cauza lipsei datelor disponibile.
[f]Unii experți recomandă, în cazul neurosifilisului, administrarea benzatin penicilinei G 2,4 milioane UI, im., o dată pe săptămână, până la 3 săptămâni după încheierea tratamentului, pentru a asigura o durată a tratamentului comparabilă cu cea pentru sifilisul tardiv în absența neurosifilisului.
[g]Pentru femeile care nu sunt însărcinate; la gravide se administrează penicilină după desensibilizare.
[h]Pentru pacientele alergice la peniciline se recomandă desensibilizare și apoi tratament cu penicilină.
[i]Date limitate sugerează eficacitatea ceftriaxonei, deși nu au fost stabilite doza optimă și durata tratamentului.
(CDC, Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor [*Centers for Disease Control and Prevention*]; HIV, virusul imunodeficienței umane [*human immunodeficiency virus*]; LCR, lichid cefalorahidian; UI, unități internaționale)

CHLAMYDIA

- Infecțiile cauzate de *C. trachomatis* sunt cele mai comune BTS în SUA. *C. trachomatis* este un parazit obligatoriu intracelular, având unele caracteristici similare cu virusurile și bacteriile.

TABLOU CLINIC

- În comparație cu gonoreea, infecțiile genitale cu *C. trachomatis* sunt mai frecvent asimptomatice, iar atunci când sunt prezente, simptomele tind să fie mai puțin observabile. **Tabelul 46-7** prezintă tabloul clinic al infecției cu *C. trachomatis*.
- Similar gonoreei, transmiterea *C. trachomatis* la un nou-născut poate avea loc în timpul contactului cu secrețiile cervico-vaginale. Aproape două treimi dintre nou-născuți dobândesc infecția cu *C. trachomatis* după expunerea endocervicală, iar morbiditatea primară asociată este contaminarea ochilor, nazofaringelui, rectului sau vaginului nou-născutului.
- Culturile de celule epiteliale prelevate de la nivel endocervical sau uretral constituie metoda cea mai specifică (aproape 100%) pentru detecția infecției cu *C. trachomatis*, dar oferă sensibilitate doar de 70%. Sunt necesare 3–7 zile până la obținerea rezultatelor.
- Testele care permit identificarea rapidă a antigenilor sau a acizilor nucleici oferă rezultate mai rapide, necesită exigențe mai reduse din punct de vedere tehnic, sunt mai puțin costisitoare și, în unele situații, au sensibilitate superioară culturilor. Testele cel mai frecvent utilizate (fără cultură) sunt cele imunoenzimatice (*enzyme immunosorbent assay* – EIA), hibridizarea ADN și testul de amplificare a acizilor nucleici (*nucleic acid amplification test* – NAAT).

TRATAMENT

- Tratamentul recomandat pentru infecția cu *C. trachomatis* este prezentat în **Tabelul 46-8**. **Azitromicina** în doză unică și **doxiciclina**, timp de 7 zile, sunt medicamentele de elecție.
- Deoarece tratamentul recomandat pentru infecția cu *C. trachomatis* prezintă eficacitate crescută, nu este recomandată repetarea culturii, de rutină, după terminarea tratamentului.
- În cazul sugarilor cu pneumonie, trebuie efectuată testarea în scopul monitorizării, deoarece eficacitatea eritromicinei este limitată la 80%.

TABEL 46-7 Caracteristici clinice ale infecției cu *C. trachomatis*

	Bărbați	Femei
Generale	Perioada de incubație: 35 de zile Apariția simptomelor: 7–21 de zile	Perioada de incubație: 7–35 de zile Debutul simptomelor: 7–21 de zile
Localizare	Cea mai comună: uretra Altele: rect (sex anal receptiv), orofaringe, ochi	Cea mai comună: canalul endocervical Altele: uretra, rect (de obicei prin contaminare perianală), orofaringe, ochi
Simptome	Peste 50% dintre infecțiile uretrale și rectale sunt asimptomatice Infecții uretrale: disurie ușoară, secreții Infecții faringiene: faringită asimptomatică sau ușoară	Peste 66% dintre infecțiile cervicale sunt asimptomatice Infecții uretrale: de obicei asimptomatice, nu se caracterizează prin disurie sau frecvență crescută a micțiunilor Infecții rectale și faringiene: simptome similare cu cele prezente la bărbați
Semne	Secreții uretrale sau rectale mucoide sau mucopurulente, în cantitate minimă până la abundentă Infecții rectale: durere, secreții, hemoragii	Secreții vaginale anormale sau sângerări uterine, secrețiile purulente uretrale sau rectale pot fi în cantitate minimă până la abundentă
Complicații	Epididimită, sindromul Reiter (rar)	Boală inflamatorie pelvină și complicații asociate (de ex., sarcină ectopică, infertilitate) Sindromul Reiter (rar)

TABEL 46-8 Tratamentul infecțiilor cu *C. trachomatis*

Infecție	Tratament recomandat[a]	Tratament alternativ
Infecții necomplicate uretrale, endocervicale sau rectale la adulți	Azitromicină 1 g, oral, o singură doză, sau doxiciclină 100 mg, oral, la 12 ore, zilnic, timp de 7 zile	Eritromicină bază 500 mg, oral, la 6 ore, zilnic, timp de 7 zile sau eritromicină etilsuccinat 800 mg, oral, la 6 ore, zilnic, timp de 7 zile sau levofloxacină 500 mg, oral, o dată pe zi, timp de 7 zile sau ofloxacină 300 mg, oral, la 12 ore, timp de 7 zile
Infecții urogenitale în timpul sarcinii	Azitromicină 1 g, oral, o singură doză, sau amoxicilină 500 mg, oral, la 8 ore, timp de 7 zile	Amoxicilină 500 mg, oral, la 8 ore, zilnic, timp de 7 zile sau eritromicină bază 500 mg, oral, la 6 ore, zilnic, timp de 7 zile sau eritromicină bază 250 mg, oral, la 6 ore, zilnic, timp de 14 zile sau eritromicină etilsuccinat 800 mg, oral, la 6 ore, zilnic, timp de 7 zile sau eritromicină etilsuccinat 400 mg, oral, la 6 ore, zilnic, timp de 14 zile
Conjunctivita nou-născutului sau pneumonie la sugari	Eritromicină bază sau etilsuccinat 50 mg/kg/zi, oral, în patru doze divizate (la 6 ore), timp de 14 zile[b,c]	Suspensie de azitromicină 20 mg/kg/zi, oral, o dată pe zi, timp de 3 zile[c]

[a]Recomandări ale CDC.
[b]Monoterapia topică pentru conjunctivita neonatală este inadecvată și acest tratament nu este necesar atunci când se administrează tratament sistemic. Eficacitatea tratamentului cu eritromicină este de aproximativ 80%, prin urmare, este posibil să fie necesară repetarea tratamentului.
[c]S-a raportat o asociere între tratamentul oral cu eritromicină sau azitromicină și SPHI la sugari sub 6 săptămâni. Prin urmare, în timpul tratamentului cu cele două antibiotice este necesară monitorizarea semnelor și a simptomelor de SPHI.
(CDC, Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor [*Centers for Disease Control and Prevention*]; SPHI, stenoză pilorică hipertrofică infantilă)

HERPES GENITAL

- Termenul ***herpes*** este utilizat pentru a descrie două serotipuri distincte, dar înrudite din punct de vedere antigenic, de virus herpes simplex (VHS). VHS tip 1 (VHS-1) este asociat cu boli orofaringiene, iar tipul 2 (VHS-2) cu boli genitale.

TABLOU CLINIC

- Prezentarea tabloului clinic al herpesului genital se regăsește în **Tabelul 46-9**.
- Cultura celulară rămâne metoda cea mai specifică (100%) și sensibilă (80-90%) pentru confirmarea diagnosticului episodului primar de herpes genital, dar cultura nu este suficient de sensibilă pentru a determina prezența VHS din ulcerații în stadii tardive de vindecare sau în cazul infecțiilor recurente.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: ameliorarea simptomelor și reducerea duratei bolii, prevenirea complicațiilor și a recurențelor și reducerea riscului de transmitere a virusului.
- Baza terapiei pentru pacienții cu herpes genital sunt măsurile paliative și suportive. Disconfortul și durerea răspund eficient la băi saline calde sau la utilizarea de analgezice, antipiretice sau antipruriginoase.
- Recomandări specifice privind tratamentul se găsesc în **Tabelul 46-10**.

TABEL 46–9 Caracteristici clinice ale infecțiilor herpetice genitale

Generale	Perioada de incubație: 2–14 zile (media de 4 zile) Cauza poate fi VHS-1 sau VHS-2
Clasificarea infecției	
Primul episod primar Primul episod non-primar Recurentă	Infecția genitală inițială la pacienți fără anticorpi pentru VHS-1 sau VHS-2. Infecție genitală inițială la pacienți cu evidențe clinice sau serologice pentru infecție cu VHS anterioară (de obicei, VHS-1) Apariția leziunilor genitale la un moment dat, după vindecarea primului episod infecțios.
Semne și simptome	
Primul episod infecțios	Infecțiile primare sunt, de obicei, asimptomatice sau cu simptome minime. Leziuni multiple, dureroase, pustuloase sau ulcerative la nivelul organelor genitale externe, care se dezvoltă pe o perioadă de 7–10 zile; leziunile se vindecă în 2–4 săptămâni (media de 21 de zile). Simptome asemănătoare gripei (de ex., febră, cefalee, stare de rău), care apar în primele zile după apariția leziunilor. Altele – prurit local, durere sau disconfort; secreții vaginale sau uretrale, adenopatie inghinală, parestezii, retenție urinară Severitatea simptomelor este mai accentuată la femei decât la bărbați. Simptomele sunt mai puțin severe (de ex., leziuni mai puține, vindecare mai rapidă a leziunilor, simptome sistemice mai reduse sau mai ușoare) în cazul infecțiilor non-primare. Simptomele sunt mai severe și mai prelungite la pacienți imunocompromiși. Replicarea virală durează, în medie, 11–12 zile pentru infecțiile primare și 7 zile pentru infecțiile non-primare.
Infecție recurentă	Stadiul prodromal apare la aproximativ 50% dintre pacienți înainte de apariția leziunilor recurente; senzația de arsură ușoară, pruritul sau furnicăturile sunt simptome tipice stadiului prodromal. În comparație cu infecțiile primare, infecțiile recurente sunt asociate cu (1) leziuni mai puține și mai bine localizate, (2) durată mai scurtă a infecției active (leziunile se vindecă în 7 zile) și (3) simptome mai ușoare. Severitatea simptomelor este mai accentuată la femei decât la bărbați. Simptomele sunt mai severe și mai prelungite la pacienți imunocompromiși. În medie, replicarea virală durează aproximativ 4 zile. Replicarea virală asimptomatică este mai frecventă în primul an după infecția cu VHS.
Implicații terapeutice ale infecției genitale cu VHS-1 vs. VHS-2	Infecțiile primare cauzate de VHS-1 și VHS-2, practic, nu sunt diferite. Infecțiile recurente și replicarea virală subclinică sunt mai puțin frecvente în cazul infecției cu VHS-1. Infecțiile recurente cu VHS-2 tind să fie mai severe.
Complicații	Suprainfecția leziunilor; infecție extragenitală ca urmare a autoinoculării; infecție diseminată (în principal la pacienți imunocompromiși); meningită sau encefalită; transmitere neonatală.

(VHS-1, virus herpes simplex de tip 1; VHS-2, virus herpes simplex de tip 2)

- Terapia orală cu **aciclovir, valaciclovir** și **famciclovir** este tratamentul de elecție pentru primul episod de herpes genital. Tratamentul nu influențează latența și nu modifică frecvența și severitatea recurențelor ulterioare.
- Terapia virală supresivă, pe cale orală, reduce frecvența și severitatea recurențelor la 70–80% dintre pacienții care prezintă recurențe frecvente.
- Aciclovir, valaciclovir și famciclovir au fost utilizați pentru prevenția reactivării infecției la pacienți seropozitivi pentru VHS, supuși procedurilor de transplant sau care urmează tratament chimioterapic pentru leucemie acută.
- Siguranța **aciclovirului**, a **famciclovirului** și a **valaciclovirului** în timpul sarcinii nu a fost stabilită, deși nu există dovezi de teratogenitate pentru aciclovir la subiecți umani.

TRICOMONIAZĂ

- Tricomoniaza este cauzată de *Trichomonas vaginalis*, un protozoar flagelat, mobil, care este responsabil pentru 3–5 milioane de cazuri pe an în Statele Unite ale Americii.
- Coinfecțiile cu alte BTS (de ex., gonoree) sunt frecvente la pacienții diagnosticați cu tricomoniază.

TABLOU CLINIC

- Caracteristicile infecției cu *T. vaginalis* la bărbați și femei sunt prezentate în **Tabelul 46–11**.
- *T. vaginalis* determină simptome nespecifice, asemănătoare cu cele din vaginita bacteriană; prin urmare, este necesar diagnosticul de laborator.
- Cea mai simplă și mai fiabilă modalitate de diagnostic este analiza microscopică a secreției vaginale. Tricomoniaza este confirmată dacă se observă microorganisme în formă de pară, flagelate. Metodele noi, care presupun determinarea anticorpilor monoclonali sau a ADN-ului sau metoda PCR (*polymerase chain reaction*) au sensibilitate și specificitate înaltă.

TRATAMENT

- **Metronidazolul** și **tinidazolul** sunt singurii agenți antimicrobieni disponibili în Statele Unite ale Americii, care sunt în mod constant eficienți în infecțiile cu *T. vaginalis*.
- Recomandările privind tratamentul infecțiilor cu *T. vaginalis* se găsesc în **Tabelul 46–12**.
- Cele mai frecvente reacții adverse, în cazul regimului cu metronidazol sau tinidazol în doză unică de 2 g, sunt cele gastrointestinale (de ex., anorexie, greață, vărsături și diaree), acestea afectând 5–10% dintre pacienții tratați. Unii pacienți raportează gust amar, metalic.
- Pentru pacienții care nu tolerează doza unică de 2 g, din cauza reacțiilor adverse gastrointestinale, este adecvat, de obicei, regimul multidoză.
- Pentru a atinge rata de vindecare maximă și pentru a preveni recurențele după tratamentul cu doză unică de 2 g de metronidazol, este necesar tratamentul simultan al partenerului infectat.
- În caz de eșec al tratamentului inițial cu metronidazol sau tinidazol, poate fi reluat tratamentul, folosind aceiași agenți terapeutici.
- Pacienții care utilizează metronidazol trebuie consiliați să evite consumul de alcool în timpul tratamentului și încă 1–2 zile după finalizare, din cauza efectului de tip disulfiram.
- În prezent, nu este disponibil un tratament satisfăcător pentru femeile însărcinate, infectate cu *T. vaginalis*. Metronidazolul și tinidazolul sunt medicamente contraindicate în primul trimestru de sarcină.
- Nu este necesară monitorizarea pacienților care devin asimptomatici după tratament cu metronidazol.
- Dacă pacienții rămân simptomatici, este important să se determine dacă este vorba despre o reinfecție. În aceste cazuri, se recomandă repetarea tratamentului și identificarea și tratarea sau retratarea partenerului infectat.

ALTE BOLI CU TRANSMITERE SEXUALĂ

- Alte BTS, în afara celor discutate anterior, apar cu o frecvență variabilă în Statele Unite ale Americii și pe plan mondial. Deși abordarea detaliată a acestor boli nu face parte din scopul capitolului, în **Tabelul 46–13** sunt prezentate regimurile terapeutice recomandate.

TABEL 46–10 Tratamentul herpesului genital

Tipul infecției	Tratament recomandat[a,b]	Tratament alternativ
Primul episod clinic de herpes genital[c]	Aciclovir 400 mg, oral, la 8 ore, zilnic, timp de 7–10 zile[d] *sau* Aciclovir 200 mg, oral, de cinci ori pe zi, timp de 7–10 zile[d] *sau* Famciclovir 250 mg, oral, zilnic, la 8 ore, timp de 7–10 zile[d] *sau* Valaciclovir 1 g, oral, zilnic, la 12 ore, timp de 7–10 zile[d]	Aciclovir 5–10 mg/kg iv., la 8 ore, timp de 2–7 zile sau până când apar ameliorări, în continuare tratament oral până la o durată totală de 10 zile[e]
Infecții recurente		
Tratament episodic	Aciclovir 400 mg, oral, zilnic, la 8 ore, timp de 5 zile[f] *sau* Aciclovir 800 mg, oral, zilnic, la 12 ore, timp de 5 zile[f] *sau* Aciclovir 800 mg, oral, zilnic, la 8 ore, timp de 2 zile[f] *sau* Famciclovir 125 mg, oral, zilnic, la 12 ore, timp de 5 zile[f] *sau* Famciclovir 1 g, oral, zilnic, la 12 ore, timp de 1 zi[f] *sau* Famciclovir 500 mg, oral, o singură doză, apoi 250 mg oral, la 12 ore, timp de 2 zile[f] *sau* Valaciclovir 500 mg, oral, la 12 ore, timp de 3 zile[f] *sau* Valaciclovir 1 g, oral, o dată pe zi, timp de 5 zile[f]	
Tratament supresiv	Aciclovir 400 mg, oral, la 12 ore, zilnic, *sau* Famciclovir 250 mg, oral, la 12 ore, zilnic[h] *sau* Valaciclovir 500 mg sau 1000 mg, oral, o dată pe zi[i]	

[a]Recomandări ale CDC.
[b]Pentru pacienții infectați cu HIV poate fi necesar un tratament mai agresiv.
[c]Episod primar sau non-primar.
[d]Tratamentul poate fi prelungit, dacă vindecarea este incompletă după 10 zile.
[e]Doar la pacienți cu simptome severe sau complicații, care necesită spitalizare. Pentru encefalita cauzată de VHS este necesar un tratament iv. cu durata de 21 de zile.
[f]Este necesară inițierea tratamentului în primele 24 de ore după apariția leziunilor sau în stadiul prodromal care precede, uneori, erupția.
[g]Se ia în considerare întreruperea tratamentului după un an pentru evaluarea frecvenței recurențelor.
[h]Famcicolvir este mai puțin eficient pentru supresia eliminării virale.
[i]Valaciclovir 500 mg este mai puțin eficient față de alte tratamente cu valaciclovir sau aciclovir la pacienți cu 10 sau mai multe recurențe pe an.
(CDC, Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor [*Centers for Disease Control and Prevention*]; HIV, virusul imunodeficienței umane [*human immunodeficiency virus*]; iv., intravenos)

TABEL 46–11 Caracteristici ale infecției cu *Trichomonas vaginalis*

	Bărbați	Femei
Generale	Perioada de incubație: 3–28 de zile Microorganismul poate fi detectat la 48 de ore după expunere prin contact cu partener infectat	Perioada de incubație: 3–28 de zile
Localizare	Cea mai comună: uretra Altele: rect (de obicei după un contact sexual la MSM), oro-faringe, ochi	Cea mai comună: canal endocervical Altele: uretră, rect (de obicei prin contaminare perianală), oro-faringe, ochi
Simptome	Infecția poate fi asimptomatică (mai frecventă la bărbați decât la femei) sau cu simptome minime Secreții uretrale (transparente, până la mucopurulente) Disurie, prurit	Poate fi asimptomatică sau cu simptome minime Secreții vaginale în cantități minime, până la abundente, cu miros neplăcut (50–75%) și prurit (se agravează în timpul menstruației) Disurie, dispareunie
Semne	Secreții uretrale	Secreții vaginale pH vaginal 4,5–6 Inflamație/eritem vulvar, vaginal și/sau cervical Uretrită
Complicații	Epididimită și prostatită cronică (rar) Infertilitate (scăderea motilității și a viabilității spermatozoizilor)	Boala inflamatorie pelvină și complicații asociate (de ex., sarcină ectopică, infertilitate) Naștere prematură, ruptura prematură a membranelor și greutate mică la naștere (riscul infecțiilor neonatale este scăzut) Neoplazie cervicală

(MSM, bărbați care întrețin relații sexuale cu bărbați [*men who have sex with men*])

TABEL 46-12 Tratamentul tricomoniazei

Tip	Tratament recomandat[a]	Tratament alternativ
Infecții simptomatice și asimptomatice	Metronidazol 2 g, oral, în doză unică *sau* Tinidazol 2 g, oral, în doză unică[b]	Metronidazol 500 mg, oral, la 12 ore, zilnic, timp de 7 zile[c,d]
Infecții persistente sau recurente	Metronidazol 500 mg, oral, la 12 ore, timp de 7 zile[c]	Metronidazol 2 g, oral, zilnic, timp de 7 zile[e] *sau* Tinidazol 2 g, oral, zilnic, timp de 7 zile[e]
Tratamentul în sarcină	Metronidazol 2 g, oral, în doză unică[e]	

[a]Recomandări ale CDC.
[b]Studiile randomizate controlate, care au comparat o singură doză de 2 g de metronidazol și tinidazol, sugerează că tinidazolul este echivalent, sau superior, metronidazolului cu privire la vindecarea și reducerea simptomatologiei.
[c]Rezumatul caracteristicilor produsului aprobat de FDA (*Food and Drug Administration*) nu include acest tratament. Regimul terapeutic în tratamentul tricomoniazei, conform rezumatului caracteristicilor produsului, este reprezentat de doza unică de 2 g, doza de 250 mg de trei ori pe zi, timp de 7 zile și doza de 375 mg, de două ori pe zi, timp de 7 zile. Dozele de 250 mg și 375 mg nu sunt incluse în recomandările actuale ale CDC.
[d]Tratament recomandat pentru femei care prezintă coinfecție cu HIV.
[e]În cazul eșecului tratamentului cu metronidazol, oral, 2 g în doză unică sau 500 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile.
[f]Poate fi utilizat la femeile însărcinate simptomatice, în orice stadiu al sarcinii.
(CDC, Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor [*Centers for Disease Control and Prevention*]; HIV, virusul imunodeficienței umane [*human immunodeficiency virus*]);

TABEL 46-13 Regimuri terapeutice pentru diverse boli cu transmitere sexuală

Infecție	Tratament recomandat[a]	Tratament alternativ
Șancroid (*Haemophilus ducreyi*)	Azitromicină 1 g, oral, în doză unică *sau* Ceftriaxonă 250 mg im. în doză unică *sau* Ciprofloxacină 500 mg, oral, la 12 ore, timp de 3 zile[b] *sau* Eritromicină bază 500 mg, oral, la 6 ore, timp de 7 zile	
Limfogranulomatoză veneriană	Doxiciclină 100 mg, oral, la 12 ore, timp de 21 de zile[c]	Eritromicină bază 500 mg, oral, la 6 ore, timp de 21 de zile[d]
Infecție cu HPV		
Condiloame externe genitale/ perianale	*Tratament aplicat de personal specializat:* Crioterapie (de ex., azot lichid sau crioprobă); se repetă săptămânal, la nevoie *sau* Podofilină 10–25% sub formă de tinctură aplicată pe leziuni; se repetă săptămânal[e,f] *sau* ATC 80%–90% *sau* ABC 80%–90% aplicate pe negi; se repetă săptămânal *sau* Îndepărtare chirurgicală (excizie tangențială cu foarfeca, bisturiul, chiuretaj sau electrochirurgicală)	Interferon intralezional *sau* Terapie fotodinamică *sau* Cidofovir aplicat topic

(continuare)

TABEL 46–13 **Regimuri terapeutice pentru diverse boli cu transmitere sexuală (*continuare*)**

Infecție	Tratament recomandat[a]	Tratament alternativ
	Tratament aplicat de pacient: Podofilotoxină 0,5% soluție sau gel, aplicată de două ori pe zi, zilnic, timp de 3 zile, apoi 4 zile pauză; ciclul se repetă la nevoie, până la patru cicluri în total[f] *sau* Imiquimod 3,75% sau 5% cremă, aplicată seara, de trei ori pe săptămână, până la 16 săptămâni[f] *sau* Sinecatechine 15% unguent, aplicat de trei ori pe zi, până la 16 săptămâni	
Condiloame vaginale și anale	Crioterapie cu azot lichid sau ATC sau ABC 80–90%, la fel ca pentru condiloamele externe; se repetă săptămânal, la nevoie[g] Îndepărtare chirurgicală (nu pentru negi vaginali sau uretrali)	
Condiloame uretrale	Crioterapie cu azot lichid sau podofilină 10–25% sub formă de tinctură, aplicată la intervale de o săptămână[f,h]	
Prevenție	Vaccin Gardasil® (HPV tetravalent [tipuri 6, 11, 16 și 18]) recombinant, 0,5 ml im. în ziua 1; a doua doză se administrează după 2 luni, iar a treia după 6 luni de la prima doză[i,j,k] Vaccin Cervarix® (HPV bivalent [tipuri 16 și 18]) recombinant, 0,5 ml im. în ziua 1; a doua doză se administrează după 1 lună, iar a treia doză după 6 luni de la prima doză[i,l] Vaccin Gardasil9®(HPV 9-valent [tipuri 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58]) recombinant, 0,5 ml im. în ziua 1; a doua doză se administrează după 1 lună, iar a treia doză după 6 luni de la prima doză[i]	

(ABC, acid bicloracetic; ATC, acid tricloracetic; HPV, virusul papiloma uman [*human papillomavirus*])
[a]Recomandări ale CDC.
[b]Ciprofloxacina este contraindicată în sarcină și alăptare și la persoane <18 ani.
[c]Azitromicina 1 g, oral, o dată pe săptămână, timp de 3 săptămâni poate fi eficientă.
[d]La femei însărcinate se utilizează eritromicină.
[e]Unii experți recomandă îndepărtarea podofilinei, prin spălare, după 1–4 ore, pentru a minimiza iritația locală.
[f]Nu este stabilită siguranța în timpul sarcinii.
[g]Îndepărtarea chirurgicală a condiloamelor anale este un alt tratament recomandat.
[h]Unii specialiști recomandă utilizarea podofilotoxinei și a imiquimodului pentru condiloame distale.
[i]Recomandări CDC: vaccinarea este recomandată la fete în vârstă de 11–12 ani și la femei între 13 și 26 de ani, care nu au fost vaccinate anterior sau care nu au primit vaccinare completă.
[j]Rezumatul caracteristicilor produsului aprobat de FDA pentru Gardasil®: indicat la fete și femei între 9 și 26 de ani pentru prevenția cancerului cervical, vulvar, vaginal și anal cauzat de tipurile de HPV 16 și 18, pentru condiloame genitale (condiloame acuminate) cauzate de tipurile de HPV 6 și 11, și pentru leziuni pre-canceroase sau displazice cauzate de tipurile de HPV 6, 11, 16 și 18.
[k]Vaccinarea este recomandată la bărbați între 9 și 26 de ani, pentru prevenția verucilor genitale și a cancerului anal.
[l]Rezumatul caracteristicilor produsului aprobat de FDA pentru Cervarix®: indicat la femei între 9 și 25 de ani pentru prevenția cancerului cervical, a neoplaziei cervicale intraepiteliale de gradul 2 sau mai mare, a adenocarcinomului *in situ* și pentru prevenția neoplaziei cervicale intraepiteliale de gradul 1 cauzată de tipurile HPV 16 și 18.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 117, „Sexually Transmitted Diseases", autori Leroy C. Knodel, Bryson Duhon și Jacqueline Argamany, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi

CAPITOLUL 47

- Infecțiile cutanate bacteriene pot fi clasificate în primare și secundare (**Tabelul 47–1**). Infecțiile bacteriene primare sunt, de obicei, provocate de o singură specie bacteriană și implică suprafețe de tegument în general sănătoase (de ex., impetigo și erizipel). Infecțiile secundare, totuși, se dezvoltă pe suprafețe cu leziuni anterioare și sunt frecvent polimicrobiene.
- Condițiile care pot predispune un pacient la infecții cutanate și ale țesuturilor moi (ICTM) sunt: (1) concentrație mare de bacterii; (2) umiditate excesivă la nivelul pielii; (3) flux sanguin diminuat; (4) prezența unui mediu propice dezvoltării bacteriene și (5) deteriorarea stratului cornos, permițând penetrarea bacteriană.
- Majoritatea ICTM sunt provocate de bacterii Gram-pozitive și mai puțin frecvent Gram-negative, prezente pe suprafața pielii. *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes* se numără printre bacteriile care provoacă cel mai frecvent ICTM. *S. aureus* meticilino-rezistent dobândit în comunitate (*community-associated methicillin-resistant S. aureus* – CA-MRSA) a apărut și este des identificat la pacienți, de altfel, sănătoși.

ERIZIPELUL

- *Erizipelul* (focul Sfântului Anton) este o infecție a straturilor superficiale ale pielii și a vaselor limfatice cutanate. Infecția este aproape întotdeauna cauzată de streptococul β-hemolitic, *S. pyogenes* (streptococ de grup A) fiind responsabil de majoritatea infecțiilor.
- Extremitățile inferioare sunt zonele unde apare cel mai frecvent erizipelul. Pacienții prezintă adesea simptome asemănătoare gripei (febră și stare generală alterată) înainte de apariția leziunilor. Zona infectată este dureroasă, durerea având caracter de arsură. Leziunile sunt roșii și edematoase, cu striuri limfatice și margini proeminente, clar demarcate. Leucocitoza este comună, iar valoarea proteinei C-reactive este, în general, ridicată.
- În cazurile ușoare-moderate de erizipel la adulți, tratamentul constă în **procain penicilină G**, administrată intramuscular, sau **fenoximetilpenicilina** (*penicillin VK*). Pentru infecțiile mai severe, ar trebui administrată penicilina G intravenos, între 2 și 8 milioane de unități zilnic. Pentru pacienții alergici la peniciline se poate utiliza clindamicină sau eritromicină.
- Recomandările de tratament bazate pe dovezi pentru ICTM sunt prezentate în **Tabelul 47–2**, iar medicamentele și regimurile de dozare propuse pentru tratamentul ambulatoriu al ICTM ușoare până la moderate sunt redate în **Tabelele 47–3** și **47–4.**

IMPETIGO

- *Impetigo* este o infecție cutanată superficială, întâlnită cel mai frecvent la copii. Este contagioasă și se transmite prin contact direct. Cele mai multe cazuri sunt provocate de *S. pyogenes*, dar și *S. aureus*, singur sau în asociere cu *S. pyogenes*, a devenit un agent etiologic principal.

TABLOU CLINIC

- Localizarea cea mai frecventă pentru impetigo este pielea expusă, mai ales a feței.
- Pruritul apare frecvent, iar gratajul leziunilor poate favoriza diseminarea infecției prin excoriația pielii. Alte semne sistemice ale infecției sunt minime.
- Starea de slăbiciune, febra și diareea sunt simptome care pot să apară în impetigo bulos.
- Impetigo non-bulos se manifestă inițial sub forma unor vezicule mici, pline cu lichid, care se transformă rapid în pustule, ce se rup ușor. Conținutul purulent al acestora se usucă, formând cruste aurii, caracteristice.
- În forma buloasă de impetigo, leziunile inițiale, sub formă de vezicule, se transformă în bule cu conținut lichid, clar, de culoare galbenă. Bulele se sparg la scurt timp după apariție, formând cruste subțiri, de culoare brun-deschis.
- Ganglionii limfatici regionali pot crește în dimensiune.

TABEL 47–1 Clasificarea principalelor infecții bacteriene ale pielii și ale țesuturilor moi în funcție de agentul etiologic

Infecții primare	
Erizipel	Streptococi de grup A (*Streptococcus pyogenes*)
Impetigo	*Staphylococcus aureus* (inclusiv tulpinile meticilino-rezistente), streptococi de grup A
Limfangită	Streptococi de grup A; ocazional *S. aureus*
Celulită	Streptococi de grup A, *S. aureus* (poate include tulpinile meticilino-rezistente); ocazional alți coci Gram-pozitivi, bacili Gram-negativi și/sau anaerobi
Fasceită necrozantă	
Tip I	Anaerobi (*Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp.) și, facultativ, bacterii (streptococi, Enterobacteriaceae
Tip II	Streptococi de grup A
Tip III	*Clostridium perfringens*
Infecții secundare	
Infecții ale piciorului diabetic	*S. aureus*, streptococi, Enterobacteriaceae, *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*
Ulcere de presiune	*S. aureus*, inclusiv tulpinile meticilino-rezistente, streptococi, Enterobacteriaceae, *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *P. aeruginosa*
Plăgi prin mușcătură	
De animal	*Pasteurella* spp., *S. aureus*, streptococi, *Bacteroides* spp.
De om	*Eikenella corrodens*, *S. aureus*, streptococi, *Corynebacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp.
Arsuri	*P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae, *S. aureus*, streptococi

TRATAMENT

- Unguentele cu mupirocină sau retapamulin, administrate topic timp de 5 zile, sunt recomandate ca tratament de primă linie în cazurile ușoare de impetigo, care nu implică leziuni multiple sau fața.
- Penicilinele penicilinazo-rezistente (de ex., **dicloxacilina**) sunt agenții sistemici de elecție, ca urmare a creșterii incidenței *S. aureus*. Cefalosporinele de generația întâi (de ex., cefalexina) sunt, de asemenea, eficiente (a se vedea **Tabelul 47–3**). **Penicilina** poate fi folosită în impetigo cauzat de *S. pyogenes*. Aceasta poate fi administrată im. în doză unică, sub formă de benzatin penicilina G (300 000–600 000 unități la copii; 1,2 milioane unități la adulți) sau oral, timp de 7 zile, sub formă de fenoximetilpenicilină. Pacienții alergici la peniciline pot fi tratați cu **clindamicină**, **doxiciclină** sau **trimetoprim-sulfametoxazol**, administrate pe cale orală. Dozele recomandate pentru antimicrobiene se găsesc în **Tabelul 47–4.**

TABEL 47–2 Recomandări bazate pe dovezi pentru tratamentul infecțiilor cutanate și ale țesuturilor moi

Recomandări	Gradul recomandării[a]
Foliculită, furuncule, carbuncule	
Se recomandă colorația Gram și examen microbiologic al colecției purulente din carbuncule și abcese, dar, în majoritatea cazurilor, poate fi instituit tratamentul fără efectuarea culturilor.	Puternic, moderat
Carbunculele, abcesele și furunculele mari, de severitate ușoară, ar trebui tratate prin incizie și drenaj.	Puternic, înalt
Administrarea antibioticelor active împotriva *Staphylococcus aureus*, ca terapie adjuvantă a inciziei și a drenajului, ar trebui să se bazeze pe prezența sau absența semnelor sistemice ale infecției.	Puternic, scăzut
Antibioticele cu activitate asupra MRSA sunt recomandate în cazul pacienților cu carbuncule și abcese severe, la care a eșuat antibioterapia inițială, prezintă semne sistemice severe de infecție sau sunt imunocompromiși.	Puternic, scăzut
Erizipel	
Majoritatea infecțiilor sunt cauzate de *Streptococcus pyogenes*. Penicilina (administrată oral sau iv., în funcție de severitatea clinică) este medicamentul de elecție.	A-I
Dacă se suspectează *S. aureus*, ar trebui utilizată o penicilină rezistentă la penicilinază sau o cefalosporină de generația întâi.	A-I
Impetigo	
Pentru identificarea agenților patogeni se recomandă colorația Gram și examenul microbiologic al colecției purulente sau al exsudatului.	Puternic, moderat
Impetigo bulos și non-bulos ar trebui tratate cu mupirocină sau retapamulin timp de 5 zile.	Puternic, înalt
Impetigo ar trebui tratat cu antibiotice orale active asupra *S. aureus*, cu excepția cazurilor când în culturi s-au izolat doar streptococi. Se recomandă dicloxacilină sau cefalexină, timp de 7 zile. Doxiciclina, clindamicina sau asocierea sulfametoxazol-trimetoprim ar trebui utilizate dacă se suspectează sau a fost confirmat MRSA.	Puternic, moderat
Celulită	
Nu se recomandă de rutină hemoculturi sau culturi din aspirate cutanate, biopsii sau probe prelevate pe tampoane.	Puternic, moderat
În cazul pacienților cu chimioterapie anticanceroasă, precum și al celor cu neutropenie, imunodeficiență severă mediată celular, leziuni de imersie și mușcături de animale sunt recomandate hemoculturi și ar trebui luate în considerare culturile din aspirate cutanate, biopsii și probe prelevate pe tampoane.	Puternic, moderat (sânge) Slab, moderat (alte culturi)
Cazurile obișnuite de celulită nepurulentă ușoară ar trebui tratate cu antibiotice active pe streptococi.	Puternic, moderat
Antibioticele cu administrare sistemică sunt recomandate în celulita nepurulentă moderată, cu semne sistemice de infecție. Ar trebui avută în vedere utilizarea antibioticelor active pe *S. aureus* meticilino-sensibil.	Slab, scăzut

Pacienții cu celulită nepurulentă severă, asociată traumatismelor penetrante, infecțiilor cu MRSA cu alte localizări, colonizării nazale cu MRSA, consumului de droguri prin injectare sau cu semne sistemice de infecție ar trebui tratați cu vancomicină sau alte antibiotice active pe MRSA și streptococi.	Puternic, moderat
Terapia cu antibiotice cu spectru larg (vancomicină plus piperacilină-tazobactam, imipenem sau meropenem) ar putea fi luată în considerare ca tratament empiric în celulita nepurulentă severă la pacienții imunocompromiși.	Slab, moderat (necesitatea terapiei cu spectru larg); Puternic, moderat (se recomandă antibioterapie cu spectru larg)
Durata recomandată a tratamentului în celulită este de 5 zile, dar aceasta poate fi prelungită în absența răspunsului terapeutic.	Puternic, înalt
În cazul pacienților cu celulită, se recomandă ridicarea zonei afectate și tratarea factorilor predispozanți.	Puternic, moderat
Pentru tratamentul adjuvant al celulitei la pacienții nediabetici poate fi luată în considerare administrarea de corticosteroizi sistemici, timp de 7 zile.	Slab, moderat
Pacienții cu celulită nepurulentă ușoară, care nu prezintă semne sistemice de infecție, status mental alterat sau instabilitate hemodinamică, ar trebui tratați în ambulatoriu.	Puternic, moderat
Spitalizarea este recomandată pentru pacienții cu celulită nepurulentă moderată–severă, la care terapia ambulatorie a eșuat, au aderență redusă la tratament, sunt imunocompromiși sau când există o suspiciune de infecție mai profundă sau cu tendință de necrozare.	Puternic, moderat
Tratamentul antibiotic empiric în ambulatoriu, pentru pacienții cu celulită purulentă, ar trebui să fie activ împotriva MRSA dobândit în comunitate; activitatea asupra streptococilor β-hemolitici nu este, probabil, necesară. Infecțiile ușoare–moderate pot fi tratate, în general, cu antibiotice orale (dicloxacilină, cefalexină, clindamicină), cu excepția cazului în care rezistența este crescută în comunitate.	A-II
Antibioticele recomandate pentru tratamentul empiric al infecțiilor cu MRSA la pacienții din ambulatoriu includ trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclină, minociclină, clindamicină și linezolid, administrate oral.	A-II pentru toate opțiunile enumerate
Dacă se dorește acoperire atât pentru streptococi β-hemolitici, cât și pentru MRSA dobândit în comunitate, tratamentul antibiotic empiric pentru pacienții din ambulatoriu constă în administrarea în monoterapie a clindamicinei sau a linezolidului, sau amoxicilină asociată cu trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclină sau minociclină.	A-II pentru toate opțiunile enumerate
Pacienții cu celulită complicată sau purulentă, spitalizați, ar trebui tratați cu antibiotice cu activitate împotriva MRSA, iv., în așteptarea rezultatelor culturilor. Pot fi utilizate vancomicină, linezolid, daptomicină, telavancin și clindamicină.	A-I pentru toate, exceptând clindamicina; clindamicina A-III
În tratamentul infecțiilor cu *S. aureus*, concentrația serică reziduală de vancomicină ar trebui menținută întotdeauna peste 10 mg/l (>7 μmol/l), pentru a evita dezvoltarea rezistenței.	B-III

(continuare)

TABEL 47–2 Recomandări bazate pe dovezi pentru tratamentul infecțiilor cutanate și ale țesuturilor moi *(continuare)*

Recomandări	Gradul recomandării[a]
Fasceita necrozantă	
Pacienții cu celulită nepurulentă severă caracterizată prin infecție agresivă și asociată cu semne de toxicitate sistemică, fasceită necrozantă sau gangrenă gazoasă ar trebui să fie cât mai repede evaluați din punct de vedere chirurgical.	Puternic, scăzut
Debridarea timpurie și agresivă a tuturor țesuturilor necrozate este esențială.	A-III
Fasceita necrozantă ar trebui tratată empiric.cu antibiotice cu spectru larg, precum vancomicină sau linezolid în asociere cu piperacilină-tazobactam sau cu o carbapenemă, sau vancomicină sau linezolid în asociere cu ceftriaxonă și metronidazol.	Puternic, scăzut
Fasceita necrozantă cauzată de *S. pyogenes* ar trebui tratată cu clindamicină asociată cu penicilină.	Puternic, scăzut
În tratamentul fasceitei necrozante cauzate de *S. aureus* meticilino-rezistent, concentrațiile serice reziduale ale vancomicinei ar trebui menținute în intervalul 15–20 mg/l (10–14 µmol/l).	B-II
Gangrena gazoasă (mionecroza clostridiană) ar trebui tratată cu clindamicină și penicilină.	B-III
Infecții ale piciorului diabetic	
Plăgile neinfectate nu ar trebui tratate cu antibiotic.	A-III
Tratamentul antibiotic empiric ar trebui selectat în funcție de severitatea infecției și de patogenii posibili.	A-III
În cazul pacienților cu infecție ușoară până la moderată, care nu au primit antibiotice în luna precedentă, terapia antibiotică ar trebui să vizeze doar cocii Gram-pozitivi aerobi.	C-III
Pentru majoritatea pacienților cu infecții severe, tratamentul antibiotic empiric ar trebui inițiat până la primirea rezultatelor culturilor și a antibiogramei.	A-III
Antibioterapia empirică anti-*Pseudomonas aeruginosa* nu este, de regulă, necesară, cu excepția pacienților la care sunt prezenți factori de risc specifici: picioare menținute în condiții de umiditate timp îndelungat, eșec al terapiei anterioare cu agenți non-pseudomonas sau infecție severă.	A-III
Tratamentul empiric cu antibiotice active pe MRSA ar trebui luat în considerare la pacienții cu factori de risc specifici, incluzând antecedente de infecție sau colonizare cu MRSA, prevalență locală ridicată a MRSA (de ex., ≥50% pentru infecțiile ușoare, ≥30% pentru infecțiile severe) sau infecție severă.	C-III
Antibioticele orale cu biodisponibilitate ridicată pot fi folosite în majoritatea infecțiilor ușoare, precum și în numeroase infecții moderate.	A-II
Tratamentul parenteral inițial este preferat în toate infecțiile severe și în unele infecții moderate. După obținerea răspunsului favorabil se poate lua în considerare trecerea la terapie orală.	C-III
Tratamentul trebuie inițiat pe baza rezultatelor culturilor și ale antibiogramei, precum și pe răspunsul clinic la antibioterapia empirică.	A-III
Antibioterapia ar trebui continuată doar până la dispariția semnelor de infecție.	

Antibioterapia ar trebui continuată doar până la dispariția semnelor/simptomelor infecției, nefiind necesară până la vindecarea completă a plăgii. Durata terapiei inițiale ar trebui să fie de 1–2 săptămâni, în cazul infecțiilor ușoare, și de 2–3 săptămâni, în cazul infecțiilor moderate–severe.	C-III
Mușcături de animale	
Ar trebui administrată terapie antibiotică profilactică precoce, timp de 3–5 zile, pacienților care prezintă următoarele condiții: imunosupresie; asplenie, boală hepatică avansată; edem preexistent sau rezultat în urma mușcăturii; plăgi prin mușcare moderate - severe, mai ales ale mâinilor și ale feței; plăgi prin mușcare care au pătruns periostul sau capsula articulară.	Puternic, scăzut
Pentru tratamentul mușcăturilor de animal infectate ar trebui administrată amoxicilină-clavulanat sau alte antibiotice active atât pe bacterii aerobe, cât și anaerobe.	Puternic, moderat
Infecțiile grave care necesită antibioterapie iv. pot fi tratate cu o combinație de β-lactamină/inhibitor de β-lactamază sau cu cefalosporine de generația a doua, active pe anaerobi (de ex., cefoxitină).	B-II
Penicilinele penicilinazo-rezistente, cefalosporinele de generația întâi, macrolidele și clindamicina nu ar trebui folosite în tratamentul plăgilor infectate, din cauza activității reduse pe *Pasteurella multocida*.	D-III
Mușcături de om	
Tratamentul antibiotic ar trebui să fie eficace pe *Eikenella corrodens*, *S. aureus* și anaerobi producători de β-lactamază.	B-III

[a]Ghidurile citate utilizează sisteme diferite de ierarhizare a recomandărilor bazate pe evidențe și a calității dovezilor asociate. Recomandările calitative (descriptive) sunt din referința 16; recomandările clasificate pe litere și cifre romane provin din alte ghiduri citate. Cititorii sunt sfătuiți să consulte documentele originale pentru explicații complete ale sistemelor de clasificare și ale definițiilor folosite în fiecare dintre ghiduri.

Gradul de încredere al recomandării: A, dovezi bune pentru utilizare; B, dovezi moderate pentru utilizare; C, dovezi slabe pentru utilizare, opționale; D, dovezi moderate împotriva utilizării; E, dovezi bune împotriva utilizării. *Calitatea dovezilor*: I, dovezi din cel puțin un studiu clinic controlat și randomizat adecvat; II, dovezi provenite din cel puțin un studiu clinic nerandomizat bine conceput, din studii analitice caz-martor, din serii de cazuri sau rezultate dramatice din studii necontrolate; III, dovezi din opiniile experților, experiența clinică, studii descriptive sau rapoarte ale comitetelor de experți.

Recomandări calitative (descriptive): *Puternic, înalt:* recomandări puternice, dovezi de calitate înaltă din studii clinice controlate și randomizate (*randomized controlled trials* – RCT) bine efectuate sau dovezi excepțional de puternice din studii observaționale fără erori sistematice; *Puternic, moderat*: recomandări puternice, dovezi de calitate moderată din RCT cu limitări semnificative sau dovezi excepțional de puternice din studii observaționale fără erori sistematice; *Puternic, scăzut;* recomandări puternice, dovezi de calitate scăzută pentru cel puțin un rezultat critic din studii observaționale, RCT cu erori grave sau dovezi indirecte; *Slab, moderat*: recomandări slabe, dovezi de calitate moderată din RCT cu limitări semnificative sau dovezi excepțional de puternice din studii observaționale fără erori sistematice; *Slab, scăzut*: recomandări slabe, dovezi de calitate scăzută pentru cel puțin un rezultat critic din studii observaționale, RCT cu erori grave sau dovezi indirecte.

TABEL 47–3 **Medicamente care pot fi administrate oral în tatamentul ambulatoriu al infecțiilor cutanate și ale țesuturilor moi ușoare-moderate**

Infecție	Adulți	Copii
Foliculită	Niciunul; compresele calde cu ser fiziologic sunt, de obicei, suficiente	
Furuncule și carbuncule	Trimetoprim–sulfametoxazol[a,b] Doxiciclină[a,b] Minociclină[a,b]	Trimetoprim–sulfametoxazol[a,b] Clindamicină[a,b]
Erizipel	Procain penicilina G Fenoximetilpenicilină Clindamicină[a] Eritromicină[a]	Fenoximetilpenicilină Clindamicină[a] Eritromicină[a]
Impetigo	Mupirocină unguent[a] Retapamulin unguent[a] Dicloxacilină Cefalexină Trimetoprim–sulfametoxazol[a,b] Clindamicină[a,b] Doxiciclină[a,b]	Mupirocină unguent[a] Retapamulin unguent[a] Dicloxacilină Cefalexină Trimetoprim–sulfametoxazol[a,b] Clindamcină[a,b]
Limfangită	Inițial, terapie iv., urmată de fenoximetilpenicilină Clindamicină[a]	Inițial, terapie iv., urmată de fenoximetilpenicilină Clindamicină[a]
Infecțiile piciorului diabetic	Dicloxacilină Clindamicină Cefalexină Amoxicilină–clavulanat Levofloxacină ± metronidazol sau clindamicină[a,c] Ciprofloxacină ± metronidazol sau clindamicină[a,c] Moxifloxacină	
Plăgi prin mușcătură (de animal sau de om)	Amoxicilină–clavulanat Doxiciclină[a] Moxifloxacină[a] Trimetoprim–sulfametoxazol + metronidazol sau clindamicină[a] Levofloxacină sau ciprofloxacină + metronidazol sau clindamicină[a] Cefuroximă axetil + metronidazol sau clindamicină Dicloxacilină + fenoximetilpenicilină	Amoxicilină–clavulanat Trimetoprim–sulfametoxazol + metronidazol sau clindamicină[a] Cefuroximă axetil + metronidazol sau clindamicină Dicloxacilină + fenoximetilpenicilină

[a]Pot fi folosite la pacienții alergici la peniciline.
[b]Recomandat dacă se suspectează MRSA dobândit în comunitate.
[c]Fluorochinolonele în monoterapie pot fi utilizate în infecții ușoare, în timp ce, în infecții mai severe, poate fi necesară asocierea cu antimicrobiene cu activitate pe anaerobi.

TABEL 47–4 *Regimurile de dozare a antimicrobienelor recomandate în tratamentul ICTM[a]*

Medicament	Denumire comercială	Doză inițială	Doze uzuale	Doze pentru categorii speciale de pacienți	Altele
Medicamente administrate oral					
Amoxicilină–clavulanat	Augmentin®	875/125 mg oral, de două ori pe zi	875/125 mg oral, de două ori pe zi	Copii: 40 mg/kg (din componenta de amoxicilină) oral, divizat în două doze	
Cefaclor	Ceclor®	500 mg oral, la fiecare 8 ore	500 mg oral, la fiecare 8 ore	Copii: 20–40 mg/kg/zi (a nu se depăși 1 g) oral, divizat în trei doze	
Cefadroxil	Duricef®	500 mg oral, la fiecare 12 ore	250–500 mg oral, la fiecare 12 ore	Copii: 30 mg/kg oral, divizat în două doze	
Cefuroximă axetil	Ceftin®	500 mg oral, la fiecare 12 ore	250–500 mg oral, la fiecare 12 ore	Copii: 20–30 mg/kg oral, divizat în două doze	
Cefalexină	Keflex®	250–500 mg oral, la fiecare 6 ore	250–500 mg oral, la fiecare 6 ore	Copii: 25–50 mg/kg oral, divizat în patru doze	
Ciprofloxacină	Cipro®	500 mg oral, la fiecare 12 ore	500–750 mg oral, la fiecare 12 ore		
Clindamicină	Cleocin®	300–600 mg oral, la fiecare 6–8 ore	300–600 mg oral, la fiecare 6–8 ore	Copii: 10–30 mg/kg/zi oral, divizat în trei sau patru doze	Poate fi utilizată în tratamentul oral al infecției cu MRSA
Dicloxacilină	Dynapen®	250–500 mg oral, la fiecare 6 ore	250–500 mg oral, la fiecare 6 ore	Copii: 25–50 mg/kg oral, divizat în patru doze	
Doxiciclină	Vibramycin®	100–200 mg oral, la fiecare 12 ore	100–200 mg oral, la fiecare 12 ore		Poate fi utilizată în tratamentul oral al infecției cu MRSA
Eritromicină	E-Mycin® Erythrocin®	250–500 mg oral, la fiecare 6 ore	250–500 mg oral, la fiecare 6 ore	Copii: 30–50 mg/kg oral, divizat în patru doze[a]	
Levofloxacină	Levaquin®	500–750 mg oral, o dată pe zi	500–750 mg oral, o dată pe zi		

(continuare)

TABEL 47-4 Regimurile de dozare a antimicrobienelor recomandate în tratamentul ICTM[a] (*continuare*)

Medicament	Denumire comercială	Doză inițială	Doze uzuale	Doze pentru categorii speciale de pacienți	Altele
Linezolid	Zyvox®	600 mg oral, la fiecare 12 ore	600 mg oral, la fiecare 12 ore	Copii: 20–30 mg/kg/zi oral, divizat în două sau trei doze	În tratamentul oral al infecției cu MRSA
Metronidazol	Flagyl®	250–500 mg oral, la fiecare 8 ore	250–500 mg oral, la fiecare 8 ore	Copii: 30 mg/kg oral, divizat în trei sau patru doze	
Moxifloxacină	Avelox®	400 mg oral, o dată pe zi	400 mg oral, o dată pe zi		
Mupirocină unguent	Bactroban®	Se aplică pe zonele afectate la fiecare 8 ore	Se aplică pe zonele afectate la fiecare 8 ore	Copii: se aplică pe zonele afectate la fiecare 8 ore	
Fenoximetilpenicilină	Veetids® Pen-V®	250–500 mg oral, la fiecare 6 ore	250–500 mg oral, la fiecare 6 ore	Copii: 25 000–90 000 unități/kg oral, divizat în patru doze	
Retapamulin unguent	Altabax®	Se aplică pe zonele afectate la fiecare 12 ore	Se aplică pe zonele afectate la fiecare 12 ore	Copii: se aplică pe zonele afectate la fiecare 12 ore	
Tedizolid	Sivextro®	200 mg oral, o dată pe zi	200 mg oral, o dată pe zi		În tratamentul oral al infecției cu MRSA
Trimetoprim–sulfametoxazol	Bactrim® Septra® Cotrimoxazole®	160/800 mg oral, la fiecare 12 ore	160/800 mg oral, la fiecare 12 ore	Copii: 4–6 mg/kg (din componenta de trimetoprim) oral, la fiecare 12 ore	În tratamentul oral al infecției cu MRSA poate fi luată în considerare doză dublă față de doza uzuală
Medicamente administrate parenteral					
Ampicilină	Omnipen® Polycillin® Principen®	2 g iv., la fiecare 6 ore	1–2 g iv., la fiecare 4–6 ore	Copii: 200–300 mg/kg/zi iv., divizat în patru până la șase doze	
Aztreonam	Azactam®	1 g iv., la fiecare 6 ore	1 g iv., la fiecare 6 ore	Copii: 100–150 mg/kg/zi iv., divizat în patru doze	

Cefazolină	*Ancef® Kefzol®*	*1 g iv., la fiecare 8 ore*	*1 g iv., la fiecare 6–8 ore*	*Copii: 75 mg/kg/zi iv., divizat în trei doze*	
Cefepimă	Maxipime®	2 g iv., la fiecare 12 ore	1–2 g iv., la fiecare 12 ore	Copii: 100 mg/kg/zi iv., divizat în două doze	
Cefotaximă	Claforan®	2 g iv., la fiecare 6 ore	1–2 g iv., la fiecare 6 ore	150–200 mg/kg/zi, divizat în trei până la patru doze	
Cefoxitină	Mefoxin®	1–2 g iv., la fiecare 6 ore	1–2 g iv., la fiecare 6 ore	Copii: 30–40 mg/kg/zi iv., divizat în patru doze	
Ceftazidimă	Fortaz®	2 g iv., la fiecare 8 ore	1–2 g iv., la fiecare 8 ore	Copii: 150 mg/kg/zi iv., divizat în trei doze	
Ceftarolină	Teflaro®	600 mg iv., la fiecare 12 ore	600 mg iv., la fiecare 12 ore		În infecția cu MRSA
Ceftriaxonă	Rocephin®	1 g iv., o dată pe zi	1 g iv., o dată pe zi		
Cefuroximă	Zinacef®	1,5 g iv., la fiecare 8 ore	0,75–1,5 g iv., la fiecare 8 ore	Copii: 150 mg/kg/zi iv., divizat în trei doze	
Ciprofloxacină	Cipro®	400 mg iv., la fiecare 8–12 ore	400 mg iv., la fiecare 8–12 ore		
Clindamicină	Cleocin®	300–600 mg iv., la fiecare 6–8 ore	300–600 mg iv., la fiecare 6–8 ore; 600–900 mg iv., la fiecare 6–8 ore pentru fasceita necrozantă	Copii: 30–50 mg/kg/zi iv., divizat în trei până la patru doze	
Dalbavancină	Dalvance®	1000 mg iv. în doză unică, în prima zi a tratamentului	500 mg iv. în doză unică, în ziua a 8-a a tratamentului		În infecția cu MRSA
Daptomicină	Cubicin®	4 mg/kg iv., o dată pe zi	4 mg/kg iv., o dată pe zi		În infecția cu MRSA
Doripenem	Doribax®	500 mg iv., la fiecare 8 ore	500 mg iv., la fiecare 8 ore		
Ertapenem	Invanz®	1 g iv., o dată pe zi	1 g iv., o dată pe zi	Copii: 30 mg/kg/zi iv., divizat în una până la două doze	

(continuare)

TABEL 47–4 Regimurile de dozare a antimicrobienelor recomandate în tratamentul ICTM[a] (*continuare*)

Medicament	Denumire comercială	Doză inițială	Doze uzuale	Doze pentru categorii speciale de pacienți	Altele
Gentamicină	Garamycin®	Tradițional: 2 mg/kg doza de încărcare, urmat de 1,5 mg/kg iv., la fiecare 8 ore. Alternativ: 5–7 mg/kg iv., o dată pe zi	Posologia tradițională: ghidată în funcție de concentrațiile plasmatice măsurate	Copii: 5–7 mg/kg/zi iv., divizat în trei doze; doze stabilite în funcție de concentrațiile plasmatice	
Imipenem–cilastatin	Primaxin®	500 mg iv., la fiecare 6 ore	250–500 mg iv., la fiecare 6–8 ore	Copii: 40–80 mg/kg/zi iv., divizat în patru doze	
Levofloxacină	Levaquin®	750 mg iv., o dată pe zi	500–750 mg iv., o dată pe zi		
Linezolid	Zyvox®	600 mg iv., la fiecare 12 ore	600 mg iv., la fiecare 12 ore	Copii: 20–30 mg/kg/zi iv., divizat în două până la trei doze	În infecția cu MRSA
Meropenem	Merrem®	1 g iv., la fiecare 8 ore	1 g iv., la fiecare 8 ore	Copii: 60 mg/kg/zi iv., divizat în trei doze	
Metronidazol	Flagyl®	500 mg iv., la fiecare 8 ore	500 mg iv., la fiecare 8 ore	Copii: 30–50 mg/kg/zi iv., divizat în trei doze	
Moxifloxacină	Avelox®	400 mg iv., o dată pe zi	400 mg iv., o dată pe zi		
Nafcilină	Nafcil®	2 g iv., la fiecare 6 ore	1–2 g iv., la fiecare 4–6 ore	Copii: 100–200 mg/kg/zi iv., divizat în patru până la șase doze egale	
Oritavancină	Orbactiv®	1200 mg iv., doză unică	(fără doze suplimentare)		În infecția cu MRSA
Penicilină G	Pfizerpen® Bicillin® Wycillin®	1–2 milioane unități iv., la fiecare 4–6 ore	1–2 milioane unități iv., la fiecare 4–6 ore	Copii: 100 000–200 000 unități/kg/zi iv., divizat în patru doze[a]	
Piperacilină–tazobactam	Zosyn®	4,5 g iv., la fiecare 6 ore	3,375–4,5 g iv., la fiecare 6 ore	Copii: 250–350 mg/kg/zi iv., divizat în trei până la patru doze	

Procain penicilina G	*Bicillin C-R®*	*600 000 unități im., la fiecare 12 ore*	*600 000–1,2 milioane unități im., la fiecare 12 ore*	*Copii: 25 000–50 000 unități/kg (maximum 1,2 milioane unități) im., o dată pe zi*	
Tedizolid	Sivextro®	200 mg iv., o dată pe zi	200 mg iv., o dată pe zi		În infecția cu MRSA
Telavancin	Vibativ®	10 mg/kg iv., o dată pe zi	10 mg/kg iv., o dată pe zi		În infecția cu MRSA
Tigeciclină	Tygacil®	100 mg iv., prima doză, după care 50 mg iv., la fiecare 12 ore	100 mg iv. prima doză, 50 mg iv., la fiecare 12 ore		
Tobramicină	Nebcin®	Tradițional: 2 mg/kg doză de încărcare, urmat de 1,5 mg/kg iv., la fiecare 8 ore Alternativ: 5–7 mg/kg iv., o dată pe zi	Posologia tradițională: ghidată în funcție de concentrațiile plasmatice măsurate	Copii: 5–7 mg/kg/zi iv., divizat în trei doze; stabilite în funcție de concentrațiile plasmatice	
Vancomicină	Vancocin®	30–40 mg/kg/zi iv., divizat în două doze	Posologia ajustată în funcție de concentrațiile plasmatice, pentru a obține un nivel rezidual de 15–20 mg/l	Copii: 40–60 mg/kg/zi iv., divizat în trei până la patru doze; dozele în funcție de concentrațiile plasmatice	În infecția cu MRSA

(im., intramuscular; iv., intravenos; MRSA, *S. aureus* meticilino-rezistent [*methicillin-resistant S. aureus*])
[a]Doze recomandate pentru pacienții cu funcție renală normală.

CELULITĂ

- Celulita este un proces infecțios acut, care afectează inițial epidermul și dermul, ulterior putându-se extinde, afectând și fascia superficială. Acest proces se caracterizează prin inflamație, în absența aproape completă a necrozei sau a supurațiilor țesuturilor moi.
- Celulita este cel mai adesea cauzată de *S. pyogenes* sau *S. aureus* (a se vedea **Tabelul 47–1**).
- *S. aureus* este cel mai frecvent agent patogen identificat la utilizatorii de droguri injectabile; incidența MRSA este, de asemenea, în creștere. Bacteriile anaerobe, în special anaerobii orofaringieni, se întâlnesc, de asemenea, frecvent, mai ales în infecțiile polimicrobiene.

TABLOU CLINIC

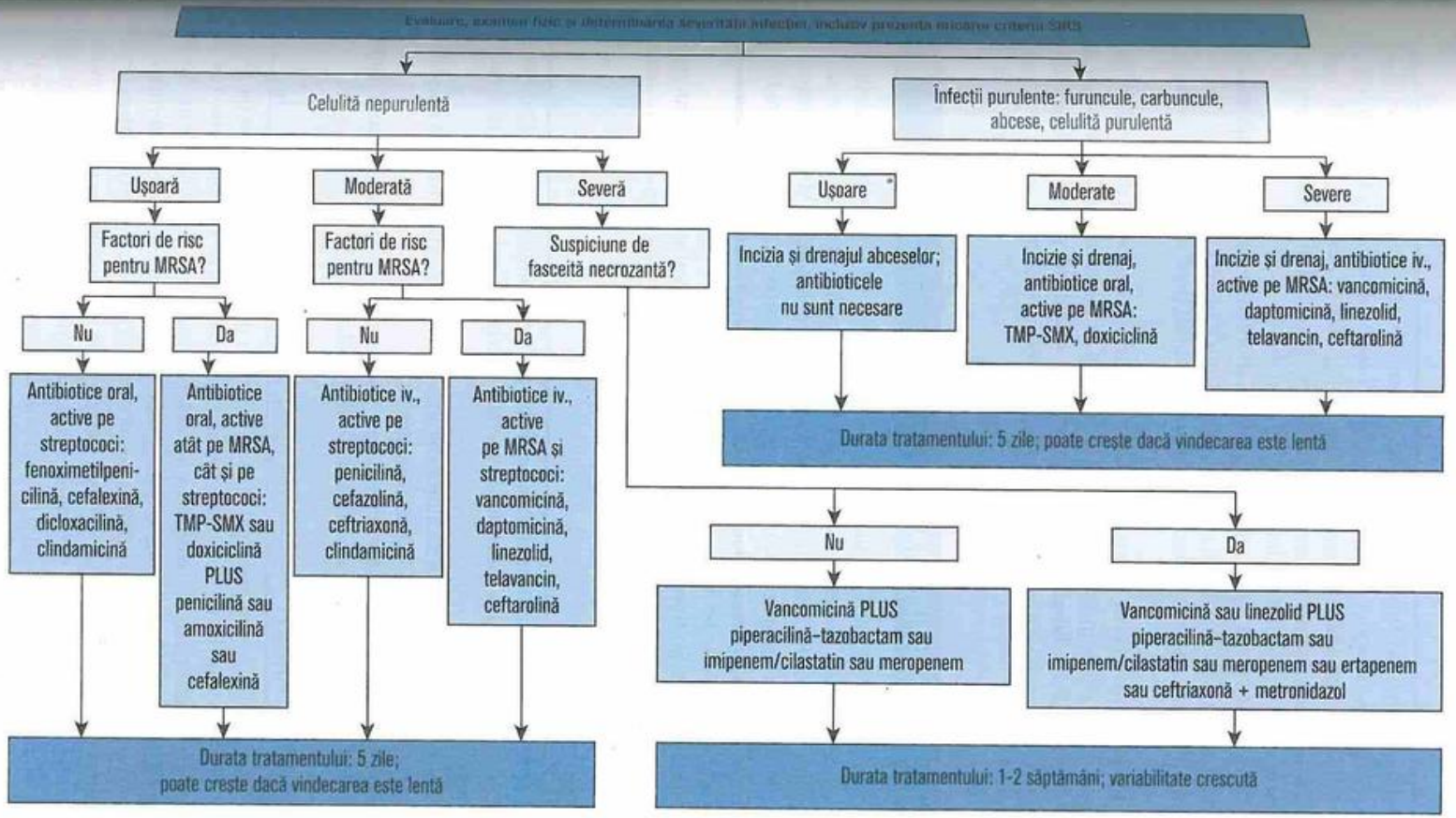
- Celulita este caracterizată prin eritem și edem ale pielii. Leziunea, posibil extinsă, este dureroasă, nu este proeminentă și are marginile slab conturate. Limfadenopatia sensibilă la palpare este comună. Sunt frecvent prezente stare generală alterată, febră și frisoane. Există, de obicei, în antecedente, o leziune cauzată de traumatisme minore, ulcerație sau intervenție chirurgicală.
- Colorația Gram a unui frotiu obținut prin injectarea și aspirarea a 0,5 ml ser fiziologic (utilizând un ac de calibru mic) în marginea avansată a leziunii eritematoase poate fi de ajutor în stabilirea diagnosticului microbiologic dar, de cele mai multe ori, rezultatele sunt negative. Hemoculturile sunt utile, deoarece bacteriemia poate fi prezentă în 30% dintre cazuri.

TRATAMENT

- Obiectivul tratamentului: în cazul celulitei acute bacteriene, scopul constă în eradicarea rapidă a infecției și împiedicarea apariției complicațiilor ulterioare. Terapia antimicrobiană vizează tulpinile bacteriene cunoscute sau suspectate. Tratamentul local al celulitei presupune ridicarea și imobilizarea zonei afectate, pentru a reduce edemul. Incizia și drenajul sunt terapiile principale în infecții precum abcese de mici dimensiuni și furuncule, dar și în cazul infecțiilor ușoare necomplicate. În majoritatea cazurilor de acest tip, antibioterapia sistemică nu este necesară.
- Antibioterapia este recomandată împreună cu incizia și drenajul, pentru pacienții cu abcese complicate, în următoarele situații: infecție severă sau extinsă, cu localizări multiple; infecție cu evoluție rapidă și prezența celulitei asociate; semne și simptome de boală sistemică; factori agravanți: vârsta foarte înaintată, comorbidități sau imunosupresie; abcese în zone dificil de drenat, cum ar fi la nivelul mâinilor, al feței și al organelor genitale; sau lipsa răspunsului terapeutic la drenajul singular efectuat anterior.
- Medicamentele orale recomandate în celulita purulentă moderată includ trimetoprim-sulfametoxazol și doxiciclină (**Fig. 47–1**). Poate fi utilizat și linezolidul oral, dar costul este mult mai ridicat și, aparent, nu este mai eficace decât alte opțiuni terapeutice.
- Pacienții cu celulită purulentă severă trebuie spitalizați pentru administrarea antibioterapiei empirice anti-MRSA, pe cale parenterală. Vancomicina, daptomicina, linezolidul, telavancinul și ceftarolina sunt opțiuni acceptabile de tratament la adulți, cu eficacitate similară (a se vedea **Fig. 47–1**).
- Terapia empirică pentru celulita nepurulentă este îndreptată în primul rând împotriva streptococilor β-hemolitici de grup A. Terapia empirică recomandată în cazul celulitei nepurulente ușoare (de ex., fără colecție purulentă sau semne sistemice de infecție) constă în administrarea orală de β-lactamine, ca fenoximetilpenicilină, cefalexină sau dicloxacilină.

INFECȚII ALE PICIORULUI DIABETIC

- Trei factori-cheie sunt implicați în etiologia piciorului diabetic: neuropatia, ischemia și deficiențele imunologice. Oricare dintre aceste tulburări pot apărea singure, însă frecvent sunt asociate.
- Se disting trei tipuri majore de infecții ale piciorului diabetic: abces profund, celulită dorsală și ulcer diabetic plantar. Osteomielita poate apărea în 30%-40% dintre infecții.
- Cazurile ușoare de infecții ale piciorului diabetic au, de obicei, etiologie monomicrobiană. Totuși, infecțiile mai severe sunt, de obicei, polimicrobiene; până la 60% dintre pacienții spitalizați prezintă infecții polimicrobiene. Stafilococii și streptococii sunt agenții patogeni cei mai comuni, deși bacilii Gram-negativi și anaerobii sunt implicați în 50% dintre cazuri.



(iv., intravenos; MRSA, S. aureus meticilino-rezistent [*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*]; SIRS, sindromul de răspuns inflamator sistemic [*systemic inflammatory response syndrom*]; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol)

FIGURA 47–1. Algoritm de tratament pentru managementul empiric inițial al unor infecții cutanate și ale țesuturilor moi, purulente și nepurulente

- Pacienții cu neuropatie periferică prezintă rareori durere, dar solicită asistență medicală din cauza edemului sau a eritemului. Dimensiunile și caracteristicile clinice ale leziunilor sunt variabile. Un miros fetid sugerează infecție cu microorganisme anaerobe. Temperatura corporală poate fi ușor crescută sau normală.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: (a) tratamentul eficace, nefarmacologic și antibiotic al leziunilor infectate; (b) prevenirea apariției complicațiilor infecțioase suplimentare; (c) păstrarea cât mai mult posibil a funcționalității normale a membrului afectat; (d) evitarea utilizării inutile a antimicrobienelor, responsabile de creșterea rezistenței și (e) minimizarea toxicității și a costurilor, concomitent cu creșterea calității vieții pacientului.
- Până la 90% dintre infecții pot fi tratate cu succes printr-o abordare terapeutică comprehensivă, care să includă atât îngrijirea leziunilor, cât și terapia antimicrobiană.
- Pentru pacienții diabetici, controlul glicemic trebuie intensificat pentru a asigura o vindecare optimă.
- Inițial, se recomandă repaus la pat, cu piciorul ridicat și controlul edemului, dacă este prezent.
- Regimurile de antibioterapie propuse pentru tratamentul empiric al infecțiilor piciorului diabetic sunt prezentate în **Tabelul 47–5**. Algoritmii de tratament pentru managementul inițial al infecțiilor piciorului diabetic ușoare-moderate, precum și al celor severe, sunt redați în **Fig. 47–2** și **47–3.**

ULCERE DE PRESIUNE INFECTATE

- Un ulcer de presiune este denumit și „ulcer de decubit" sau „escară de decubit". O clasificare a ulcerelor de presiune este prezentată în **Tabelul 47–6**. Numeroși factori sunt considerați predispozanți: paralizia, pareza, imobilizarea, malnutriția, anemia, infecția și vârsta înaintată. Factorii critici în formarea leziunilor sunt presiunea, forțele de forfecare, frecarea și umiditatea; totuși, încă nu a fost elucidată fiziopatologia formării ulcerelor de presiune. Zonele supuse celor mai mari presiuni sunt situate pe proeminențele osoase.
- Cele mai multe ulcere de presiune sunt colonizate de bacterii; totuși, bacteriile infectează frecvent țesutul sănătos. O varietate largă de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative aerobe, dar și anaerobe, sunt frecvent izolate.

TABLOU CLINIC

- Cele mai multe ulcere de presiune apar în zona pelvină și a extremităților inferioare. Localizările cele mai frecvente sunt constituite de regiunea sacrală, coccigiană, tuberozitatea ischiatică și trohanterul mare.
- În zona infectată, tegumentele sunt roșii, calde și dureroase. Pot fi prezente scurgerea purulentă, mirosul fetid și semnele sistemice (febră și leucocitoză).
- Ulcerele de presiune diferă semnificativ în funcție de severitate, de la simple abraziuni până la leziuni extinse, care depășesc fascia, afectând mușchii și osul.

PROFILAXIE ȘI TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: scopul principal în cazul ulcerelor de presiune este prevenția. Odată ce ulcerul de presiune a apărut, obiectivele terapiei sunt prevenirea complicațiilor (de ex., infecții), prevenirea creșterii în dimensiune a ulcerelor și a apariției lor în alte zone. Scopul tratamentului este de a curăța și decontamina leziunea ulceroasă, pentru a permite formarea de țesut de granulație sănătos, măsuri care favorizează vindecarea plăgii sau pregătesc plaga pentru intervenția chirurgicală. Principalii factori care trebuie luați în considerare pentru a asigura tratamentul eficace al plăgii sunt: (1) reducerea presiunii; (2) debridarea țesutului necrozat; (3) toaleta plăgii; (4) alegerea pansamentului și (5) prevenirea, diagnosticul și tratamentul infecțiilor.
- Prevenția reprezintă componenta esențială a managementului ulcerelor de presiune. Forțele de frecare și forfecare pot fi reduse la minimum prin modificarea poziției pacientului. Este importantă îngrijirea pielii, cu menținerea acesteia curată și relativ uscată. Reducerea presiunii (chiar și 5 minute la fiecare 2 ore) este probabil cel mai important factor pentru prevenirea formării ulcerelor de presiune.

TABEL 47–5 *Regimuri de antibioterapie recomandate în tratamentul empiric al infecțiilor piciorului diabetic*

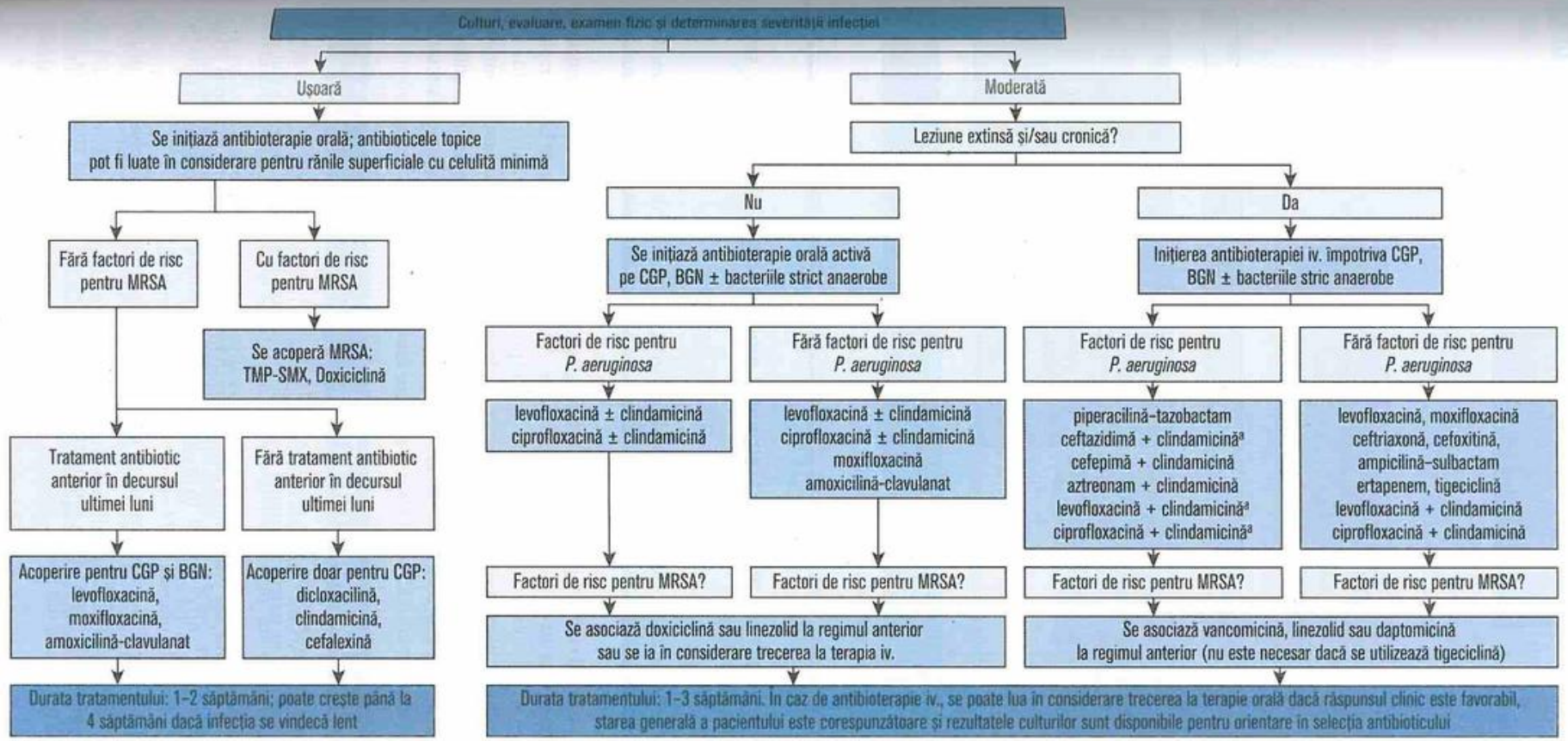
Severitatea infecției	Agenți patogeni probabili	Medicament(e)[a]	Durata terapiei
Ușoară	*Staphylococcus aureus* (MSSA) *Streptococcus* spp. *S. aureus* (MRSA) • Pacienți cu istoric de infecție sau colonizare cu MRSA în ultimul an • Prevalența locală a MRSA ≥50% • Spitalizare recentă	Amoxicilină–clavulanat Cefalexină Dicloxacilină Clindamicină Levofloxacină Moxifloxacină[b]	1–2 săptămâni; se poate prelungi până la 4 săptămâni dacă vindecarea infecției este mai lentă
Moderată-severă (inițial antibiotice orale sau iv. pentru infecțiile moderat-severe, antibiotice iv. pentru infecțiile severe)	MSSA *Streptococcus* spp. Enterobacteriaceae Bacterii strict anaerobe	Ampicilină/Sulbactam Cefoxitină Ceftriaxonă Imipenem/cilastatin Ertapenem Levofloxacină Moxifloxacină Tigeciclină Levofloxacină sau ciprofloxacină + clindamicină	Infecție moderat-severă: 1–3 săptămâni; infecție severă: 2–4 săptămâni
	MRSA • Pacienți cu antecedente de infecție sau colonizare cu MRSA în ultimul an • Prevalența locală a MRSA ≥30% • Spitalizare recentă • Infecție suficient de severă încât instituirea unui tratament empiric care nu este activ pe MRSA să determine un risc inacceptabil de eșec al tratamentului	Se asociază la una dintre schemele de mai sus: • Vancomicină • Linezolid • Daptomicină	

(continuare)

TABEL 47–5 Regimuri de antibioterapie recomandate în tratamentul empiric al infecțiilor piciorului diabetic (*continuare*)

Severitatea infecției	Agenți patogeni probabili	Medicament(e)[a]	Durata terapiei
	Pseudomonas aeruginosa • Condiții de umiditate excesivă la nivelul picioarelor • Eșec terapeutic al unui tratament antibiotic anterior, inactiv pe pseudomonas • Infecție severă	Piperacilină/tazobactam	
	Infecții mixte care ar putea include toate cele de mai sus	Cefepimă, ceftazidimă sau aztreonam + metronidazol sau clindamicină + vancomicină[c] *Sau* piperacilină–tazobactam sau imipenem–cilastatin sau meropenem[b] + vancomicină[c]	

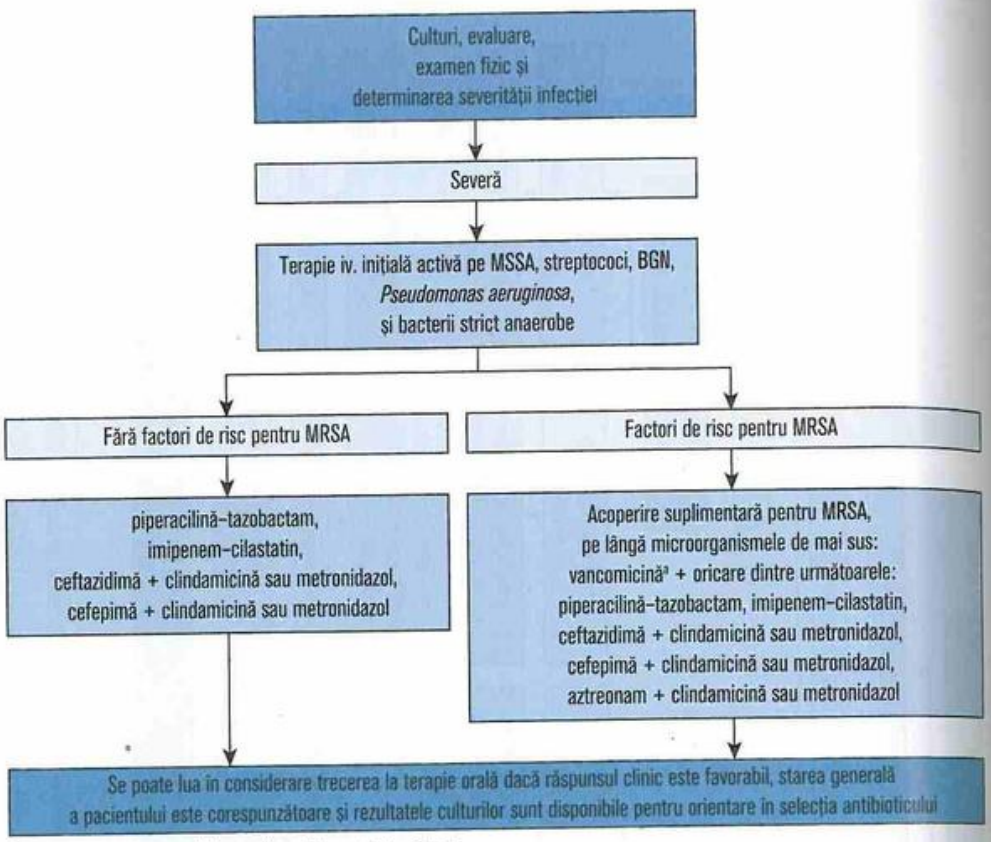
(MRSA, *S. aureus* meticilino-rezistent [*methicillin-resistant S. aureus*]; MSSA, *S. aureus* meticilino-sensibil [*methicillin-susceptible S. aureus*])
[a]Ordinea de prezentare a medicamentelor nu indică o anumită preferință.
[b]Nu este recomandat în mod precis de ghidurile IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), dar poate fi o opțiune de tratament adecvată.
[c]În locul vancomicinei se poate utiliza linezolid sau daptomicină.



[a]Se poate înlocui clindamicina cu metronidazol.

(BGN, bacili Gram-negativi aerobi; CGP, coci Gram-pozitivi aerobi; iv., intravenos; MRSA, *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent [*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*]; TMP-SMX, trimetoprim–sulfametoxazol)

FIGURA 47–2. Algoritm pentru tratamentul empiric inițial al infecțiilor ușoare-moderate ale piciorului diabetic



[a]Se poate înlocui vancomicina cu linezolid sau daptomicină.

(BGN, bacili Gram-negativi aerobi; MRSA, *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent [*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*]; MSSA, *S. aureus.* meticilino-sensibil [*methicillin-susceptible S. aureus*])

FIGURA 47–3. Algoritm pentru tratamentul empiric inițial al infecțiilor severe ale piciorului diabetic

- Abordarea nechirurgicală este, în general, indicată în cazul leziunilor de dimensiuni moderate și relativ superficiale (leziuni stadiul 1 sau 2) și care nu sunt localizate deasupra unei proeminențe osoase.
- Debridarea poate fi realizată prin intervenții chirurgicale, mecanice (schimbarea pansamentelor umede după ce s-au uscat) sau prin mijloace chimice. Alte terapii eficiente sunt hidroterapia, irigarea rănilor și utilizarea de dextranomeri. Ulcerele de presiune ar trebui curățate cu ser fiziologic.
- În cazul leziunilor ulceroase curate, care nu se vindecă sau care produc o cantitate moderată de exsudat în ciuda îngrijirii adecvate, se recomandă încercarea aplicării topice a unor antibiotice (**sulfadiazină argentică** sau **terapie antibiotică triplă**) pentru o perioadă scurtă, de două săptămâni.

PLĂGI PRIN MUȘCĂTURĂ INFECTATE

- Pacienții care prezintă riscul de a dezvolta o infecție după mușcătură sunt cei cu plagă prin penetrare, care nu au solicitat asistență medicală în cel mult 8 ore de la rănire sau au vârsta peste 50 de ani.
- O mușcătură de câine sau pisică, infectată, se caracterizează, de obicei, prin eritem și secreție clară sau purulentă la nivelul plăgii. În prezența *Pasteurella multocida* apare și se dezvoltă rapid celulită progresivă în interval de 24–48 de ore de la plaga inițială.
- Cele mai multe infecții după mușcătura de câine sau de pisică sunt polimicrobiene. *Pasteurella* este izolată cel mai frecvent.
- Plăgile se spală prin irigare cu o soluție sterilă de ser fiziologic. Irigarea corectă va reduce încărcătura bacteriană din plagă.

TABEL 47-6 Clasificarea ulcerelor de presiune

Suspiciune de leziune tisulară profundă	Tegument intact, cu coloraţie modificată sau pustulă cu sânge produsă prin lezarea ţesutului celular subcutanat, din cauza presiunii şi/sau a forfecării. Zona poate fi precedată de ţesut dureros, dur, moale, păstos, umed, mai cald sau mai rece faţă de ţesutul adiacent.
Stadiul 1	Ulcerul de presiune este în general reversibil, limitat la epiderm şi are aspect de abraziune. Tegumentul este intact, cu o zonă eritematoasă care nu revine la culoarea iniţială, de obicei deasupra unei proeminenţe osoase. Zona poate fi dureroasă, dură, moale, mai caldă sau mai rece faţă de ţesutul adiacent.
Stadiul 2	O leziune de stadiul 2 poate fi, de asemenea, reversibilă; pierdere parţială a grosimii dermului manifestată prin ulcer superficial deschis, colorat la bază în roşu-roz. Se mai poate prezenta ca o flictenă intactă sau deschisă/ruptă cu conţinut seros sau ca un ulcer strălucitor sau uscat, superficial.
Stadiul 3[a]	Pierdere totală de ţesut în profunzime. Ţesutul adipos subcutanat poate fi vizibil, dar osul, tendonul şi muşchii nu sunt expuse. Pot fi prezente extensii subcutanate (buzunare şi fistule). Profunzimea ulcerului variază în funcţie de localizarea anatomică; de la superficial până la extrem de profund în zonele cu adipozitate semnificativă.
Stadiul 4[a]	Pierderea totală a grosimii ţesutului, cu expunerea osului, a tendoanelor sau a muşchilor; se poate extinde în masa muşchilor şi/sau a structurilor de susţinere (de ex., fascia, tendonul sau capsula articulară), ceea ce face posibilă osteomielita. Sunt prezente frecvent buzunare şi fistule; profunzimea ulcerului variază în funcţie de localizarea anatomică.
Neclasificabile[a]	Pierderea totală a grosimii ţesutului. În plagă apar secreţii vâscoase (de culoare galbenă, cenuşie, verzuie sau brună) şi/sau ţesut necrozat (de culoare brună sau neagră). Profunzimea reală, şi deci, stadiul, nu pot fi determinate.

[a]Ulcerele de stadiul 3, 4 şi cele neclasificabile prezintă probabilitate redusă de vindecare spontană, necesitând frecvent intervenţie chirurgicală.

- Rolul antimicrobienelor în cazul plăgilor prin muşcătură de câine neinfectate rămâne controversat. Se recomandă un regim antibiotic profilactic de 3–5 zile pentru pacienţii cu factori de risc pentru infecţie: imunocompromişi; asplenici; boală hepatică avansată; edem preexistent sau rezultat în urma muşcăturii; leziuni prin muşcătură, moderate-severe, în special la nivelul mâinilor sau al feţei; sau leziuni prin muşcături care au pătruns periostul sau capsula articulară.
- Antibioterapia empirică pentru tratamentul infecţiilor instalate în urma muşcăturii de câine sau de pisică ar trebui să vizeze o floră variată aerobă şi anaerobă. Asocierea **amoxicilină–acid clavulanic** este frecvent recomandată pentru tratamentul oral în ambulatoriu. Alte opţiuni pentru tratamentul oral includ **moxifloxacina** sau **doxiciclina** în monoterapie sau **trimetoprim–sulfametoxazol, levofloxacina, ciprofloxacina** sau o cefalosporină de generaţia a doua sau a treia în asociere cu metronidazol sau clindamicină, pentru a asigura activitatea pe anaerobii orofaringieni.
- Opţiunile de tratament pentru pacienţii care necesită terapie iv. includ β-lactamină/inhibitor de β-lactamază (**ampicilină/sulbactam** sau **piperacilină/tazobactam**), cefalosporine de generaţia a doua active pe anaerobi (**cefoxitină**) şi **ertapenem**. Durata recomandată a terapiei este de 7–14 zile.

- Dacă nu se cunoaște istoricul imunizărilor unui pacient, care prezintă leziune mai severă decât o plagă minoră curată, ar trebui administrate anatoxine tetanică/difterică. Atât anatoxinele tetanică/difterică, cât și imunoglobulina tetanică ar trebui administrate pacienților care nu au fost niciodată imunizați.
- Dacă un pacient a fost expus la rabie, obiectivele tratamentului constau în spălarea plăgii prin irigare, profilaxia tetanosului, profilaxie antibiotică (dacă este indicată) și imunizare. Imunizarea profilactică post-expunere constă în administrarea de anticorpi pasivi și de vaccin.

MUȘCĂTURI DE OM

- Infecțiile produse în urma acestor tipuri de leziuni sunt cel mai frecvent cauzate de flora orală obișnuită, care include atât microorganisme aerobe, cât și anaerobe. Plăgile prin mușcături de om sunt deosebite, prin posibila implicare a *Eikenella corrodens*, în aproximativ 30% dintre cazurile de infecție.
- Managementul plăgilor prin mușcătură constă în irigarea agresivă și aplicarea de pansament local, debridarea chirurgicală a plăgii și imobilizarea zonei afectate. În general, nu este recomandată închiderea acestui tip de plăgi în prima fază de vindecare. Poate fi indicată administrarea de anatoxină sau antitoxină tetanică.
- Toți pacienții cu plăgi prin mușcătură de om ar trebui să primească antibioterapie profilactică precoce, timp de 3–5 zile, din cauza riscului crescut de infecție.
- Asocierea **amoxicilină–acid clavulanic** (500 mg la fiecare 8 ore) este recomandată frecvent. Alte opțiuni pentru pacienții alergici la peniciline constau în fluorochinolone sau **trimetoprim–sulfametoxazol** în asociere cu **clindamicină** sau **metronidazol**.
- Pacienții cu leziuni grave sau cu leziuni ale pumnului strâns necesită tratament antibiotic iv. În aceste cazuri, opțiunile de tratament includ asocieri de β-lactamine–inhibitori de β-lactamază (**ampicilină–sulbactam**, **piperacilină–tazobactam**), cefalosporine de generația a doua active pe anaerobi (de ex., **cefoxitină**) și ertapenem.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 110, „Skin and Soft-Tissue Infections", autor Douglas N. Fish, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 48

Profilaxia antibiotică în chirurgie

- Sunt considerate a avea rol profilactic antibioticele administrate înainte de contaminarea țesuturilor sau a fluidelor, anterior sterile. Scopul profilaxiei antibiotice este acela de a preveni dezvoltarea unei infecții.
- Tratamentul antibiotic empiric se administrează atunci când există suspiciunea unei infecții, înainte de a fi confirmată. Antibioticele sunt utilizate terapeutic atunci când infecția este demonstrată.
- *Infecțiile la nivelul plăgii chirurgicale* (IPC) sunt clasificate fie ca infecții de incizie (de ex., celulită la nivelul zonei de incizie), fie infecții care afectează un organ sau un spațiu (de ex., asociată meningitei). IPC apărute la nivelul inciziei pot fi superficiale (implicând pielea sau țesutul subcutanat) sau profunde (în straturile fasciei și ale mușchiului). Ambele tipuri de infecție apar, prin definiție, în primele 30 de zile postoperatorii. Această perioadă se prelungește până la un an în caz de infecție profundă, asociată implantării unei proteze.

FACTORI DE RISC PENTRU INFECȚIA LA NIVELUL PLĂGII CHIRURGICALE

- Sistemul tradițional de clasificare, dezvoltat de *National Research Council* (NRC) din SUA, care clasifică procedurile chirurgicale în funcție de riscul de infecție, este prezentat în **Tabelul 48–1**. Tipul plăgii (conform clasificării NRC) pentru o procedură specifică este stabilit intraoperator și este principalul factor care va determina dacă profilaxia antibiotică este justificată sau nu.
- Studiul asupra eficacității controlului infecțiilor nosocomiale (*The Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control* – SENIC) a analizat peste 100 000 de intervenții chirurgicale și a identificat faptul că intervențiile chirurgicale abdominale, cele care durează mai mult de 2 ore, intervențiile chirurgicale contaminate sau murdare, precum și existența a mai mult de trei diagnostice medicale subiacente sunt factori asociați cu o creștere a incidenței IPC. În analiza clasificării NRC, prezentată în **Tabelul 48–1**, pe baza numărului de factori de risc SENIC prezenți, ratele de infecție au variat și de 15 ori în cadrul aceleiași categorii chirurgicale.
- Tehnica SENIC de evaluare a riscului a fost modificată pentru a include scorul de evaluare preoperatorie al *American Society of Anesthesiologists* (ASA) (**Tabelul 48–2**). Un scor al ASA mai mare sau egal cu 3 a fost asociat cu un risc crescut de IPC.

BACTERIOLOGIE

- IPC de etiologie bacteriană pot fi cauzate de flora normală a pacientului (etiologie endogenă) sau apar ca urmare a contaminării în timpul intervenției chirurgicale (etiologie exogenă).
- Alterarea microbiotei protectoare, produsă în urma unui tratament antibiotic, poate determina dezechilibre, proliferarea bacteriilor patogene și creșterea riscului de infecție.
- Flora bacteriană normală poate deveni patogenă prin translocarea, în timpul intervenției chirurgicale, pe un țesut sau într-un fluid, în mod obișnuit steril.
- Cei mai întâlniți cinci patogeni la nivelul plăgilor chirurgicale sunt: *Staphylococcus aureus*, stafilococi coagulazo-negativi, enterococi, *Escherichia coli* și *Pseudomonas aeruginosa*.
- Alterarea mecanismelor de apărare ale gazdei, bolile vasculare ocluzive, traumatismele tisulare, precum și prezența unui corp străin scad drastic numărul de bacterii necesar pentru a produce IPC.

PRINCIPII ALE ANTIBIOTERAPIEI

MOMENTUL ADMINISTRĂRII ANTIBIOTICULUI

- La instituirea profilaxiei antibiotice perioperatorii ar trebui să se țină cont de următoarele recomandări generale:
  - ✓ Antimicrobienele ar trebui administrate înaintea primei incizii. Ar trebui administrate în momentul inducției anesteziei, chiar înainte de prima incizie. Antibioticele nu ar trebui prescrise pentru a fi aduse „la cererea sălii de operație".

TABEL 48–1 Clasificarea plăgilor conform *National Research Council*, riscul de infecție la nivelul plăgii chirurgicale și indicațiile antibioticelor

Clasificarea plăgii	Rata IPC (%)		Criterii	Antibiotice
	Antibiotice preoperatorii	Fără antibiotice preoperatorii		
Curată	5,1	0,8	Fără inflamație acută, fără deschiderea unor viscere cu conținut infectant (tractul GI, orofaringian, genito-urinar, biliar sau respirator); intervenție chirurgicală opțională, greșeli de asepsie absente	Indicate doar în cazul intervențiilor cu risc înalt[a]
Curată–contaminată	10,1	1,3	Deschidere controlată a unui viscer cu conținut infectant cu contaminare minimă/greșeli minore de asepsie; intervenții curate efectuate în urgență sau cu greșeli majore de asepsie	Antibioterapie profilactică indicată
Contaminată	21,9	10,2	Intervenții în prezența unei inflamații acute non-purulente; contaminare majoră/greșeli importante de asepsie în timpul unei intervenții curate-contaminate	Antibioterapie profilactică indicată
Murdară	N/A	N/A	Intervenții în prezența unei infecții evidente (abces, puroi sau țesut necrotic)	Antibioterapie terapeutică necesară

(GI, gastrointestinal; IPC, infecții la nivelul plăgilor chirurgicale; N/A, nu se aplică)
[a]Intervențiile cu risc înalt includ implantarea materialelor prostetice și alte proceduri în care infecția la nivelul plăgii chirurgicale este asociată cu morbiditate crescută (a se vedea textul).

✓ Ar trebui menținute pe toată durata intervenției chirurgicale concentrații tisulare bactericide ale antibioticului.

- În **Tabelul 48–3** sunt prezentate strategii pentru asigurarea profilaxiei antimicrobiene adecvate.

SELECȚIA ANTIBIOTICULUI

- Alegerea antibioticului utilizat în profilaxie depinde de tipul intervenției chirurgicale, de microorganismele patogene cele mai probabile, de siguranța și eficacitatea antibioticului și de dovezile actuale din literatura de specialitate, care să susțină utilizarea, și de costul acestuia.
- În mod obișnuit, spectrul antibioticelor alese pentru profilaxia chirurgicală asigură acoperirea pe Gram-pozitivi, întrucât microorganisme ca *S. aureus* și *S. epidermidis* sunt comune în flora cutanată.

TABEL 48–2 **Incidența infecțiilor la nivelul plăgii chirurgicale (%) ordonată pe baza clasificării NRC a plăgilor și a factorilor de risc SENIC[a]**

Numărul factorilor de risc SENIC	Curată	Curată–contaminată	Contaminată	Murdară
0	1,1	0,6	N/A	N/A
1	3,9	2,8	4,5	6,7
2	8,4	8,4	8,3	10,9
3	15,8	17,7	11,0	18,8
4	N/A	N/A	23,9	27,4

(N/A, nu se aplică; NRC, *National Research Council*; SENIC, Studiul asupra eficacității controlului infecțiilor nosocomiale [*Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control*])

[a]Factorii de risc SENIC includ intervenții chirurgicale abdominale, intervenții chirurgicale care durează mai mult de 2 ore, proceduri contaminate sau murdare conform clasificării NRC și prezența a mai mult de trei comorbidități.

Utilizat cu permisiunea *Wilson AP, Hodgson B, Liu M, et al. Reduction in wound infection rates by wound surveillance with postdischarge follow-up and feedback. Br J Surg 2006;93:630–638. Copyright © 2006 Wiley & Sons.*

- Se preferă administrarea parenterală a antibioticelor, deoarece permite atingerea concentrațiilor tisulare adecvate.
- Cefalosporinele de generația întâi (mai ales cefazolina) sunt alegerea preferată, în special în cazul intervențiilor chirurgicale curate. Cefalosporinele active pe anaerobi (de ex., cefoxitină, cefotetan) sunt opțiuni adecvate atunci când se urmărește o activitate extinsă asupra bacteriilor anaerobe și Gram-negative.
- Vancomicina poate fi luată în considerare pentru terapia profilactică în procedurile chirurgicale care implică implantarea unui dispozitiv prostetic, caz în care riscul de infecție cu *S. aureus* meticilino-rezistent (*methicillin-resistant S. aureus* – MRSA) este crescut. Dacă riscul de infecție cu MRSA este scăzut și există antecedente de hipersensibilitate la β-lactamine, poate fi utilizată clindamicina în locul cefazolinei, pentru a limita utilizarea vancomicinei.

TABEL 48–3 **Strategii de implementare a unui program instituțional pentru a asigura utilizarea adecvată a profilaxiei antimicrobiene în chirurgie**

1. Educarea personalului
- Elaborarea unui program educațional care să întărească importanța și necesitatea profilaxiei antimicrobiene administrate la momentul oportun.
- Asigurarea disponibilității programului pentru întreg personalul medical implicat în îngrijirea pacientului.

2. Standardizarea procedurii de prescriere
- Stabilirea unui protocol (de ex., formular pre-tipărit de prescriere), care să standardizeze modul de selecție a antibioticului, în funcție de recomandările ghidurilor bazate pe dovezi, de disponibilitatea în formularul terapeutic al spitalului, de tiparul local al rezistenței la antibiotice și de cost.

3. Standardizarea procesului de distribuire și administrare
- Utilizarea unui sistem care să asigure prepararea și distribuirea antibioticelor în zona de utilizare în timp util.
- Standardizarea momentului administrării la <1 oră preoperator.
- Stabilirea responsabilității în ceea ce privește administrarea antibioticelor.
- Afișarea la loc vizibil a notelor pentru prescrierea/administrarea antibioticelor profilactice (de ex., liste de verificare).
- Conceperea unui sistem care să reamintească chirurgilor/asistentelor să readministreze antibioticele în timpul intervențiilor chirurgicale de lungă durată.

4. Oferirea de feedback
- Urmărirea prin rapoarte periodice a ratelor de complianță și de infecție.

RECOMANDĂRI PENTRU INTERVENȚII CHIRURGICALE SPECIFICE

- Recomandările specifice sunt sintetizate în **Tabelul 48–4**.

CHIRURGIE GASTRODUODENALĂ

- Creșterea pH-ului gastric favorizează dezvoltarea bacteriană, crescând riscul de infecții, situație întâlnită în cazul obstrucției, al hemoragiei, al malignității și al terapiei antiacide (chirurgie curată–contaminată).
- O singură doză de **cefazolină** administrată intravenos (iv.) asigură profilaxie adecvată în majoritatea cazurilor. **Ciprofloxacina**, administrată oral, poate fi utilizată la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la β-lactamine.
- Dacă în timpul intervenției chirurgicale se constată prezența unei perforații și este prezentă deja infecția, poate fi indicată terapie antibiotică postoperatorie.

CHIRURGIA TRACTULUI BILIAR

- Profilaxia antibiotică a dovedit beneficii în intervențiile chirurgicale la nivelul tractului biliar.
- Microorganismele cel mai frecvent întâlnite includ: *E. coli, Klebsiella* și enterococi. Profilaxia cu **cefazolină**, în doză unică, este recomandată în mod curent. **Ciprofloxacina** și **levofloxacina** sunt alte opțiuni pentru pacienții cu hipersensibilitate la β-lactamine.
- Pentru pacienții cu risc scăzut, supuși colecistectomiei laparoscopice elective, profilaxia antibiotică nu aduce beneficii și nu este recomandată.
- În cazuri de colecistită sau colangită acută, unii chirurgi utilizează antibioterapie empirică și amână operația până când pacientul este afebril, cu scopul de a scădea rata de infecție postoperatorie; această practică este, însă, controversată.
- Detectarea unei infecții active în timpul operației (vezică biliară cangrenoasă sau colangită supurativă) constituie o indicație pentru terapie postoperatorie cu antibiotice.

CHIRURGIE COLORECTALĂ

- În IPC predomină germenii anaerobi și aerobii Gram-negativi (a se vedea **Tabelul 48–4**), deși prezintă importanță și aerobii Gram-pozitivi. Ca urmare, riscul unei IPC în absența unei profilaxii adecvate este substanțial.
- Reducerea încărcăturii bacteriene cu ajutorul unui tratament de golire completă a intestinului (4 l soluție de polietilenglicol sau 90 ml soluție de fosfat de sodiu, administrate oral, în ziua precedentă intervenției) este controversată, deși este utilizată de majoritatea chirurgilor.
- Regimul cel mai utilizat în SUA îl constituie asocierea a 1 g **neomicină** și 1 g **eritromicină bază,** pe cale orală, cu 19, 18 și 9 ore preoperator.
- Administrarea perioperatorie de antibiotice, pe cale parenterală, pe lângă regimul antibiotic standard, preoperator, pe cale orală, în scopul reducerii ratei de IPC postoperatorii, este controversată. Pacienții la care nu este posibilă administrarea orală a medicamentelor, ar trebui să primească antibioterapie parenterală.
- Administrarea de antibiotice postoperator nu este necesară dacă intervenția a decurs în condiții corespunzătoare și nu au fost înregistrate evenimente nedorite.

APENDICECTOMIE

- De primă linie, este recomandată o cefalosporină activă pe anaerobi, de exemplu **cefoxitină** sau **cefotetan**. Cefotetanul poate fi considerat superior pentru intervențiile chirurgicale mai lungi, datorită duratei lungi de acțiune.
- Terapia cu cefotetan în doză unică este suficientă. Poate fi necesară administrarea intraoperatorie a cefoxitinei, dacă intervenția depășește 3 ore.

INTERVENȚII UROLOGICE

- Atât timp cât urina este sterilă preoperator, riscul de IPC după o intervenție urologică este scăzut, iar beneficiul antibioticelor administrate profilactic în acest context este controversat. *E. coli* este microorganismul cel mai frecvent întâlnit.
- Recomandările specifice sunt prezentate în **Tabelul 48–4**.

TABEL 48–4 *Patogenii cei mai probabili și recomandările specifice privind profilaxia chirurgicală*

Tipul intervenției	Patogenii cei mai probabili	Regim profilactic recomandat[a]	Observații	Gradul recomandării[b]
Chirurgie GI				
Gastroduodenală	Bacili Gram-negativi enterici, coci Gram-pozitivi, anaerobi orali	Cefazolină 1 × 1 g	Doar pentru pacienții cu risc crescut (obstrucție, hemoragie, malignitate, terapie antiacidă, obezitate morbidă)	IA
Colecistectomie	Bacili Gram-negativi enterici, anaerobi	Cefazolină 1 × 1 g pentru pacienții cu risc crescut Laparoscopic: nu se administrează	Doar pentru pacienții cu risc crescut (intervenții de tract biliar deschise, colecistită acută, litiază biliară, intervenție chirurgicală biliară în antecedente, icter, vârstă >60 ani, obezitate, diabet zaharat)	IA
Șunt portosistemic transjugular intrahepatic (TIPS)	Bacili Gram-negativi enterici, anaerobi	Ceftriaxonă 1 × 1 g	De preferat, cefalosporine cu durată mai lungă de acțiune	IA
Apendicectomie	Bacili Gram-negativi enterici, anaerobi	Cefoxitină sau cefotetan 1 × 1 g sau cefazolină 1 g + metronidazol 1 × 1g	O a doua doză de cefoxitină ar putea fi necesară intraoperator dacă procedura durează mai mult de 3 ore	IA
Colorectală	Bacili Gram-negativi enterici, anaerobi	Oral: neomicină 1 g + eritromicină bază 1 g la ora 13:00, 14:00 și 23:00 în ziua precedentă intervenției, plus pregătirea mecanică a intestinului iv.: cefoxitină sau cefotetan 1 × 1 g	Rolul pregătirii mecanice a intestinului este controversat; este frecvent utilizată, deși dovezile sugerează că este posibilă lipsa efectului asupra IPC sau a altor rezultate clinice	IA
Endoscopie GI	Variabili, în funcție de intervenție, dar tipic bacili Gram-negativi enterici, coci Gram-pozitivi, anaerobi orali	Oral: amoxicilină 1 × 2 g iv.: ampicilină 1 × 2 g sau cefazolină 1 × 1 g	Recomandat doar pentru pacienții cu risc crescut supuși unor intervenții cu risc înalt (a se vedea textul)	IA

(*continuare*)

TABEL 48-4 Patogenii cei mai probabili și recomandările specifice privind profilaxia chirurgicală *(continuare)*

Tipul intervenției	Patogenii cei mai probabili	Regim profilactic recomandat[a]	Observații	Gradul recomandării[b]
Chirurgie urologică				
Rezecția prostatei, litotriție cu unde de șoc, ureteroscopie	*Escherichia coli*	Ciprofloxacină 500 mg, oral sau Trimetoprim–sulfametoxazol 1 cpr., doză dublă (960 mg)	Este necesar tratament antibiotic pentru toți pacienții care au culturi urinare preoperatorii pozitive	IA–IB
Îndepărtarea cateterelor urinare externe, cistografie, studii urodinamice, cistouretroscopie	*E. coli*	Ciprofloxacină 500 mg, oral sau Trimetoprim–sulfametoxazol 1 cpr., doză dublă (960 mg)	Ar trebui luat în considerare doar la pacienții cu factori de risc (a se vedea textul)	IB
Chirurgie ginecologică				
Secțiune cezariană	Bacili Gram-negativi enterici, anaerobi, streptococi de grup B, enterococi	Cefazolină 1 × 2 g	Majoritatea ghidurilor recomandă administrarea înainte de incizie; administrarea după pensarea cordonului poate fi la fel de eficientă, dar rezultatele studiilor sunt contradictorii	IA
Histerectomie	Bacili Gram-negativi enterici, anaerobi, streptococi de grup B, enterococi	Vaginal: cefazolină 1 × 1 g Abdominal: cefotetan 1 × 1 g sau cefazolină 1 × 1 g	Metronidazol 1 × 1 g iv. este recomandat ca alternativă la pacientele alergice la penicilină	IA
Chirurgia capului și a gâtului				
Chirurgie maxilo-facială	*Staphylococcus aureus*, streptococi orali anaerobi	Cefazolină 2 g sau clindamicină 600 mg	Se administrează încă o doză intraoperator în cazul intervențiilor care durează mai mult de 4 ore	IA

Rezecție de tumori maligne la nivelul capului și al gâtului	*S. aureus*, streptococi orali anaerobi	Clindamicină 600 mg înainte de inducția anesteziei și încă două administrări la interval de 8 h	Se asociază gentamicină în cazul intervențiilor curate–contaminate	IA
Chirurgie cardio-toracică				
Chirurgie cardiacă	*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Corynebacterium*	Cefazolină 1 g la 8 ore, timp de 48 de ore Intranazal: mupirocină de două ori pe zi, timp de 5 zile preoperator, la pacienții colonizați cu *S. aureus*	Pacienții >80 kg (>176 lb) ar trebui să primească 2 g cefazolină; în zonele în care prevalența rezistenței la *S. aureus* este crescută, ar trebui luată în considerare vancomicina	IA
Chirurgie toracică	*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Corynebacterium*, bacili Gram-negativi enterici	Cefuroximă 750 mg iv. la 8 ore, timp de 48 de ore	Cefalosporinele de generația întâi sunt considerate inadecvate, iar perioade mai scurte de profilaxie nu au fost studiate în mod corespunzător	IA
Chirurgie vasculară				
Chirurgie vasculară la nivelul aortei abdominale și al membrelor inferioare	*S. aureus*, *S. epidermidis*, bacili Gram-negativi enterici	Cefazolină 1 g înainte de inducția anesteziei și încă două administrări la interval de 8 h	Deși complicațiile cauzate de infecții sunt rare, infecțiile de grefă sunt asociate cu morbiditate semnificativă	IB
Chirurgie ortopedică				
Artroplastie	*S. aureus*, *S. epidermidis*	Cefazolină 1 × 1 g preoperator, apoi încă două administrări la interval de 8 ore. Intranazal, mupirocină de 2 ori pe zi, timp de 5 zile preoperator la pacienții colonizați cu *S. aureus*	Vancomicina este rezervată pentru pacienții alergici la penicilină sau dacă prevalența locală a *S. aureus* meticilino-rezistent justifică utilizarea	IA
Repararea fracturii de șold	*S. aureus*, *S. epidermidis*	Cefazolină 1 × 1 g preoperator, apoi la fiecare 8 ore, timp de 48 de ore	Tratamentul fracturilor compuse se face considerând infecția implicită	IA
Fracturi deschise/compuse	*S. aureus*, *S. epidermidis*, bacili Gram-negativi, polimicrobism	Cefazolină 1 × 1 g preoperator, apoi la fiecare 8 ore, pentru o cură a infecției suspectate	Acoperirea pentru Gram-negativi (de ex., gentamicină) este frecvent indicată pentru fracturi deschise severe	IA

(*continuare*)

TABEL 48-4 Patogenii cei mai probabili și recomandările specifice privind profilaxia chirurgicală *(continuare)*

Tipul intervenției	Patogenii cei mai probabili	Regim profilactic recomandat[a]	Observații	Gradul recomandării[b]
Neurochirurgie				
Drenaj LCR	*S. aureus*, *S. epidermidis*	Cefazolină 3 doze × 1 g la fiecare 8 ore sau ceftriaxonă 1 × 2 g	Niciun agent nu s-a dovedit a fi superior cefazolinei în studii comparative randomizate	IA
Chirurgie spinală	*S. aureus*, *S. epidermidis*	Cefazolină 1 × 1 g	Există un număr limitat de studii clinice care compară diferite regimuri terapeutice	IB
Craniotomie	*S. aureus*, *S. epidermidis*	Cefazolină 1 × 1 g sau cefotaximă 1 × 1 g	Vancomicină 1 × 1 g iv. pentru pacienții cu alergie la penicilină	IA

(LCR, lichid cefalorahidian; GI, gastrointestinal)

[a]Dozele unice se administrează optim înaintea inducției anesteziei, cu excepțiile menționate. În cazul intervențiilor de durată poate fi necesară administrarea de doze repetate. A se vedea textul pentru referințe.

[b]Puterea recomandărilor:

Categoria IA: Puternic recomandat și susținut de studii experimentale, clinice sau epidemiologice bine concepute.

Categoria IB: Puternic recomandat și susținut de unele studii experimentale, clinice sau epidemiologice și prin argumentare teoretică puternică.

Categoria II: Sugerat și susținut de studii clinice sau epidemiologice sugestive sau prin argumentare teoretică.

- Intervențiile urologice care presupun o abordare abdominală, precum nefrectomia sau cistectomia, necesită profilaxia corespunzătoare unei proceduri abdominale curate-contaminate.

SECȚIUNE CEZARIANĂ

- Antibioticele sunt eficiente în profilaxia IPC în cazul femeilor care suferă secțiune cezariană, indiferent de factorii de risc asociați.
- **Cefazolina**, 2 g iv., rămâne antibioticul de elecție. Rezultatele studiilor comparative nu au evidențiat că, prin asigurarea unui spectru mai larg, utilizând, de exemplu, cefoxitina, cu activitate împotriva anaerobilor, sau piperacilina, pentru o acoperire mai bună împotriva *Pseudomonas* sau a enterococilor, s-au obținut rate de infecții postoperatorii mai scăzute.
- Momentul administrării antibioticului este un subiect controversat, întrucât unii susțin administrarea imediat după ce cordonul ombilical este pensat, evitând astfel expunerea fătului la medicament, în timp ce alții susțin administrarea înainte de prima incizie.

HISTERECTOMIE

- Histerectomiile vaginale sunt asociate cu o rată crescută de infecții postoperatorii dacă sunt efectuate fără profilaxie antibiotică.
- Pentru histerectomia vaginală este recomandată o singură doză preoperatorie de **cefazolină** sau **cefoxitină**. Pentru pacientele cu antecedente de hipersensibilitate la β-lactamine, poate fi administrată o singură doză preoperatorie de **metronidazol** sau **doxiciclină**.
- Ratele de IPC în cazul histerectomiei abdominale sunt mai reduse decât cele asociate histerectomiei vaginale. Cu toate acestea, este recomandată antibioprofilaxia, indiferent de factorii de risc prezenți.
- Utilizarea cefazolinei și a cefalosporinelor active pe anaerobi (de ex., **cefoxitină** și **cefotetan**) în histerectomia abdominală a fost larg studiată. Cefalosporinele de generația întâi, a doua sau a treia pot fi folosite în profilaxie.

CHIRURGIA CAPULUI ȘI A GÂTULUI

- Utilizarea profilactică a antibioticelor în procedurile chirurgicale la nivelul capului și al gâtului depinde de tipul intervenției. Chirurgia curată, precum parotidectomia sau o extracție dentară simplă, prezintă rate de IPC scăzute. Intervențiile la nivelul capului și al gâtului, care implică o incizie printr-o membrană mucoasă, prezintă un risc crescut de IPC.
- Recomandările specifice pentru profilaxie sunt prezentate în **Tabelul 48–4**.
- Deși dozele uzuale de **cefazolină** nu sunt eficiente în infecțiile cu anaerobi, administrarea dozei recomandate de 2 g produce concentrații serice suficient de mari pentru a avea efecte inhibitorii asupra acestor microorganisme. În majoritatea studiilor s-a folosit o durată a tratamentului de 24 de ore, dar terapia în doză unică poate fi, de asemenea, eficientă.

CHIRURGIE CARDIACĂ

- Deși majoritatea procedurilor de chirurgie cardiacă sunt, din punct de vedere tehnic, intervenții curate, s-a demonstrat că profilaxia cu antibiotice scade ratele de IPC.
- Patogenii obișnuiți sunt cei din flora cutanată (a se vedea **Tabelul 48–4**) și, rareori, microorganisme Gram-negative enterice.
- Factorii de risc pentru IPC în chirurgia cardiacă includ obezitatea, insuficiența renală, bolile de țesut conjunctiv, reintervenția în caz de sângerare excesivă și momentul inadecvat de administrare a antibioticelor.
- **Cefazolina** a fost studiată intens și este considerată antibioticul de elecție, doza recomandată fiind de 1 g. Pentru pacienții cu greutate mai mare de 80 kg este necesară o doză de 2 g. Dozele nu ar trebui administrate mai devreme de 60 de minute înaintea primei incizii și nici mai târziu de inițierea inducției anesteziei.
- Prelungirea duratei de administrare a antibioticelor peste 48 de ore nu scade rata de IPC.
- Utilizarea **vancomicinei** poate fi justificată în spitalele cu rată crescută de IPC produsă de MRSA sau când plăgile sternale urmează a fi investigate pentru o posibilă mediastinită.

CHIRURGIE VASCULARĂ NON-CARDIACĂ

- Profilaxia antibiotică este benefică, în special în intervențiile care implică aorta abdominală și membrele inferioare.
- Durata adecvată a profilaxiei cu **cefazolină** iv. este de 24 de ore. Pentru pacienții cu alergie la β-lactamine, poate fi administrată **ciprofloxacina**, pe cale orală, timp de 24 de ore.

CHIRURGIE ORTOPEDICĂ

- Profilaxia antibiotică este utilă în cazurile care implică implantarea unui material prostetic (șuruburi, plăci și proteze articulare).
- Patogenii cei mai probabili sunt cei întâlniți și în alte proceduri curate și includ stafilococi și, mai puțin frecvent, aerobi Gram-negativi.
- **Cefazolina** este antibioticul cel mai bine studiat și, de aceea, este considerat de elecție. Pentru repararea unei fracturi de șold și a unei artroplastii totale, antibioticul ar trebui administrat timp de 24 de ore. **Vancomicina** este recomandată doar dacă pacientul prezintă antecendente de hipersensibilitate la β-lactamine sau dacă probabilitatea ridicată de infecție cu MRSA în spital impune utilizarea acesteia.

NEUROCHIRURGIE

- Utilizarea antibioticelor profilactice în neurochirurgie este controversată.
- O doză unică de **cefazolină** sau, la nevoie, de **vancomicină**, pare să reducă riscul de IPC după craniotomie.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 123, „Antimicrobial Prophylaxis in Surgery", autor Salmaan Kanji, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 49

Tuberculoza

- *Tuberculoza* (TBC) este o infecție transmisibilă cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*. Poate produce atât o infecție latentă, silențioasă, cât și o infecție activă, progresivă. La nivel mondial, 2 miliarde de oameni prezintă infecția și aproximativ 1,5 milioane mor anual din cauza TBC.
- *M. tuberculosis* se transmite de la o persoană la alta prin tuse sau alte activități care determină aerosolizarea acestui microorganism. Contacții pacienților cu TBC sunt cei mai susceptibili pentru a contracta boala.
- Virusul imunodeficienței umane (*human immunodeficiency virus* – HIV) este cel mai important factor de risc pentru progresia infecției la TBC activă, în special la persoanele între 25 și 44 de ani. Un pacient HIV-seropozitiv cu TBC prezintă risc de 100 de ori mai mare de a dezvolta forma activă a bolii decât unul seronegativ.
- Aproximativ 90% dintre pacienții cu infecție primară nu prezintă alte manifestări clinice în afara unui test cutanat pozitiv cu sau fără evidențe radiografice ale unor granuloame stabile. Poate apărea necroză tisulară și calcifierea zonei originare a infecției și a nodulilor limfatici regionali, ceea ce duce la formarea unei zone radioopace cunoscută drept complex Ghon.
- Pentru toate probele clinice suspectate a conține micobacterii trebuie efectuată cultură bacteriană.
- Aproximativ 5% dintre pacienți (în general copiii, vârstnicii sau cei imunocompromiși) prezintă o afecțiune primară, progresivă, localizată la locul primei infecții (de obicei, lobii inferiori) care disemineză frecvent, ducând la meningită și la afectarea lobilor superiori ai plămânilor.
- Aproximativ 10% dintre pacienți prezintă o reactivare a bolii, ce apare consecutiv diseminării hematogene a microorganismului. În Statele Unite, majoritatea cazurilor de TBC sunt considerate un rezultat al reactivării infecției.
- Ocazional, un inocul masiv de microorganisme poate pătrunde în circulația sanguină, cauzând o diseminare pe scară largă a infecției, cu formare de granuloame, cunoscută ca TBC miliară.

TABLOU CLINIC ȘI DIAGNOSTIC

- Tabloul clinic clasic al TBC este caracterizat prin pierdere în greutate, oboseală, tuse productivă, febră și transpirații nocturne (**Tabelul 49–1**). TBC poate apărea gradual. Examenul obiectiv este nespecific, dar sugestiv pentru afectare pulmonară progresivă.
- Manifestările clinice asociate cu TBC extrapulmonară variază în funcție de sistemele de organ implicate, dar în general constau în declinul lent, progresiv, al funcției organului afectat, cu febră de intensitate scăzută și alte simptome sistemice.
- Pacienții cu HIV pot prezenta manifestări atipice. Pacienții HIV-pozitivi au probabilitate mai redusă de a prezenta intradermoreacție pozitivă, leziuni cavitare și febră. Aceștia au o incidență mai crescută a TBC extrapulmonare și este mai probabil să prezinte o formă primară progresivă.
- La vârstnici, TBC este ușor de confundat cu alte afecțiuni respiratorii. Probabilitatea de a prezenta reacție cutanată pozitivă, febră, transpirații nocturne, spută și hemoptizie este cu mult mai mică la acești pacienți. La copii, TBC se poate prezenta ca o pneumonie bacteriană tipică și poartă denumirea de **TBC primară progresivă**.
- Cea mai utilizată metodă de screening pentru tuberculoză este reprezentată de testul cutanat la tuberculină, care utilizează un derivat proteic purificat de tuberculină (*purified protein derivative* – PPD). Principalele categorii populaționale la care este indicată efectuarea testului sunt prezentate în **Tabelul 49–2**.
- Metoda Mantoux de administrare a PPD constă în injectarea intradermică a PPD conținând 5 unități de tuberculină. Testul se interpretează la 48–72 de ore de la administrare, prin măsurarea diametrului zonei de indurație.
- Unii pacienți pot prezenta o reacție pozitivă după o săptămână de la testul inițial negativ, fenomen cunoscut ca *efect booster*.
- Diagnosticul de confirmare a unei suspiciuni de TBC se face prin radiografie toracică și examenul microbiologic al sputei sau al altui material biologic infectat, pentru a exclude forma activă a bolii.
- Când se suspectează TBC activă, ar trebui încercată izolarea *M. tuberculosis* din zona infectată. Se recomandă colectarea sputei zilnic, timp de 3 zile.

TABEL 49–1 Tabloul clinic al tuberculozei

Semne și simptome
- Pacienții prezintă, în general, tuse, scădere ponderală, oboseală, febră și transpirații nocturne.
- De regulă, hemoptizia francă apare în formele avansate ale bolii, dar sunt cazuri în care apare și mai devreme.

Examen fizic
- Matitate la percuția toracelui, raluri și suflu tubar accentuat se disting adesea la auscultația pulmonară, însă frecvent examenul pulmonar este normal, comparativ cu gradul modificărilor radiologice.
- Pacientul este, de obicei, slab, cu antecedente recente de scădere ponderală.

Teste de laborator
- Creșteri moderate ale leucocitelor, predomină limfocitele.
- Frecvent, număr crescut al trombocitelor (trombocitoză) și anemie ușoară-moderată.

Considerații de diagnostic
- Rezultat pozitiv la examinarea micoscopică a sputei.
- Fibroscopie pulmonară (dacă examenul de spută este neconcludent și există suspiciune ridicată de infecție).

Radiografie toracică
- Infiltrat neuniform sau nodular în zonele apicale ale lobilor superiori sau în segmentul superior al lobilor inferiori.
- Cavitație ce poate prezenta niveluri hidro-aerice odată cu progresia procesului infecțios.

TABEL 49–2 Criteriile de interpretare pozitivă a testului cu tuberculină, pe grupe de risc

Indurație de 5 mm	Indurație ≥10 mm	Indurație ≥15 mm
Persoane HIV-pozitive	Imigranți recenți (de ex., din ultimii 5 ani) din țări cu prevalență crescută a infecției	Persoane fără factori de risc pentru TBC
Contact recent cu pacienți cu TBC	Utilizatori de droguri injectabile	
Modificări fibrotice la radiografia toracică sugestive pentru TBC anterioară	Rezidenți sau angajați[a] ai următoarelor instituții cu risc înalt: aresturi și închisori, aziluri și alte centre de îngrijire pe termen lung, spitale și alte unități medicale, unități rezidențiale pentru îngrijirea pacienților cu SIDA, cămine pentru persoanele fără adăpost.	
Pacienți cu transplant de organ sau cu tratament imunosupresor (echivalent a ≥15 mg/zi de prednisonă, timp de minimum o lună)[b]	Personalul din laboratoarele de microbiologie. Persoanele cu următoarele afecțiuni, asociate cu risc înalt: silicoză, diabet zaharat, insuficiență renală cronică, afecțiuni hematologice (de ex., leucemie și limfoame), anumite afecțiuni maligne (de ex., carcinom al capului, gâtului sau pulmonar), scădere ponderală cu ≥10% din greutatea ideală, gastrectomie, bypass jejuno-ileal. Copii mai mici de 4 ani sau sugari, copii și adolescenți ce au intrat în contact cu adulți expuși unui risc înalt de infecție.	

(SIDA, sindromul imunodeficienței dobândite; HIV, virusul imunodeficienței umane [*human immunodeficiency virus*]; TBC, tuberculoză)

[a]Pentru persoanele cu risc scăzut în mod normal și care sunt testate la angajare, o indurație ≥15 mm este considerată pozitivă.

[b]Riscul de TBC la pacienții tratați cu corticosteroizi crește odată cu creșterea dozei și a duratei de administrare. Adaptat după *Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations: Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR Recomm Rep 1995;44(RR-11):19–34.*

- Testele pentru detectarea și cuantificarea interferonului-γ din sânge, eliberat ca răspuns la antigenele TBC, pot furniza rezultate rapide și specifice pentru identificarea *M. tuberculosis*.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: (1) Identificarea rapidă a unui nou caz de TBC. (2) Inițierea tratamentului specific anti-TBC. (3) Eradicarea infecției cu *M. tuberculosis*. (4) Aducerea pacientului la o stare neinfecțioasă; astfel, izolarea nu mai este necesară. (5) Prevenirea dezvoltării rezistenței. (6) Aderența pacientului la regimul terapeutic. (7) Vindecarea pacientului cât mai repede posibil (în general, după minimum 6 luni de tratament).
- Tratamentul medicamentos reprezintă elementul principal al managementului TBC. Minimum două medicamente și, în general, trei sau patru, trebuie folosite simultan. Tratamentul strict supravegheat (*directly observed therapy* – DOT) de un cadru medical este considerat standardul de tratament al TBC, fiind metoda cea mai eficientă din punctul de vedere al costurilor, care asigură un tratament complet.
- Durata tratamentului este de minimum 6 luni, iar în cazurile de TBC multidrog-rezistentă (TBC-MDR) este de 18–24 luni.
- Pacienții debilitați pot necesita tratament concomitent și pentru alte afecțiuni, inclusiv abuz de droguri, infecție cu HIV; unii pot avea nevoie de suport nutrițional.
- Tratamentul chirurgical poate fi necesar pentru îndepărtarea țesutului pulmonar necrozat, a leziunilor extinse sau a unor leziuni extrapulmonare.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

Infecție latentă

- Chimioprofilaxia ar trebui inițiată (**Tabelul 49–3**) pentru a reduce riscul de progresie la forma activă a bolii.
- La adulți, **izoniazida**, 300 mg (5–10 mg/kg) zilnic, administrată în general timp de 9 luni, este considerată tratamentul de elecție pentru forma latentă de TBC, în Statele Unite,.
- **Rifampicina**, 600 mg zilnic timp de 4 luni, poate fi folosită când se suspectează rezistența la izoniazidă sau când pacientul nu poate tolera izoniazida. Rifabutina, 300 mg pe zi, poate înlocui rifampicina la pacienții cu risc crescut de interacțiuni medicamentoase.
- CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) SUA recomandă un regim terapeutic cu izoniazidă/**rifapentină** cu durata de 12 săptămâni, ca alternativă echivalentă a celui de 9 luni cu izoniazidă administrată zilnic, pentru tratamentul formei latente de tuberculoză la pacienții fără alte comorbidități, cu vârsta peste 12 ani, cu factori de risc cu caracter predictiv pentru a dezvolta TBC. Acești factori de risc includ expunere recentă la TBC contagioasă, conversie de la negativ la pozitiv a unui test indirect pentru infecție (de ex., IGRA [*interferon-gamma release assays*] sau test cutanat la tuberculină) și modificări radiografice ce atestă o TBC pulmonară vindecată.
- În cazul femeilor gravide, al alcoolicilor și al pacienților cu dietă deficitară tratați cu izoniazidă, este necesar să se administreze piridoxină, între 10 și 50 mg pe zi, pentru a scădea incidența efectelor negative la nivelul sistemului nervos central (SNC) și a neuropatiei periferice.

Tratamentul formei active

- Algoritmul de tratament al TBC este prezentat în **Figura 49–1**.
- În **Tabelul 49–4** sunt prezentate opțiunile de tratament pentru TBC pulmonară cu culturi pozitive cauzate de microorganisme susceptibile la tuberculostatice. Dozele medicamentelor tuberculostatice sunt prezentate în **Tabelul 49–5**. Este necesară consultarea altor referințe pentru recomandări în ceea ce privește tratamentul TBC asociate infecției cu HIV. Regimul terapeutic standard în TBC constă în administrarea de izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol timp de 2 luni, urmată de izoniazidă și rifampicină, timp de încă 4 luni. Administrarea etambutolului poate fi întreruptă dacă se demonstrează susceptibilitatea pentru izoniazidă, rifampicină și pirazinamidă.
- Înaintea inițierii tratamentului la pacienții cu TBC activă, trebuie obținute și analizate probe corect recoltate pentru culturi și teste de susceptibilitate. Pe baza acestor date ar trebui selectat tratamentul inițial pentru pacientul nou. Dacă datele privind susceptibilitatea nu sunt disponibile,

TABEL 49–3 Schemele de tratament recomandate pentru TBC latentă la adulți

Medicament	Intervalul și durata administrării	Observații	Categorie[a] (Evidență)[b] HIV–	HIV+
Izoniazidă	Zilnic, 9 luni[b,c]	În cazul pacienților infectați cu HIV, izoniazida poate fi administrată concomitent cu NRTI, inhibitori de protează sau NNRTI	A (II)	A (II)
	De două ori pe săptămână, 9 luni[b,c]	La administrare de două ori pe săptămână trebuie folosită DOT	B (II)	B (II)
Izoniazidă	Zilnic, 6 luni[c]	Nu se recomandă pacienților cu HIV, cu leziuni fibrotice pulmonare evidențiate radiologic sau copiilor	B (I)	C (I)
	De două ori pe săptămână, 6 luni[c]	La administrare de două ori pe săptămână trebuie folosită DOT	B (II)	C (I)
Rifampicină	Zilnic, 4 luni	Pentru persoanele aflate în contact cu pacienți cu TBC rezistentă la izoniazidă, sensibilă la rifampicină, care nu pot tolera pirazinamida	B (II)	B (III)
Izoniazidă și rifapentină	O dată pe săptămână, 3 luni	La administrare o dată pe săptămână trebuie folosită DOT. Nu se recomandă în cazul copiilor <2 ani, pacienților cu HIV/SIDA ce urmează un tratament antiretroviral, în cazul tulpinilor rezistente la izoniazidă sau rifampicină, femeilor gravide sau care preconizează să rămână gravide în următoarele 12 luni	B (II)	B (II)

(SIDA, sindromul imunodeficienței dobândite; DOT, tratament strict supravegheat [*directly observed therapy*]; HIV, virusul imunodeficienței umane [*human immunodeficiency virus*]; NNRTI, inhibitori de revers transcriptază non-nucleozidici [*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*]; NRTI, inhibitori de revers transcriptază nucleozidici [*nucleoside reverse transcriptase inhibitors*])

[a]Puterea recomandării: A, preferat; B, alternativă acceptabilă; C, se propune atunci când A sau B nu se pot folosi.

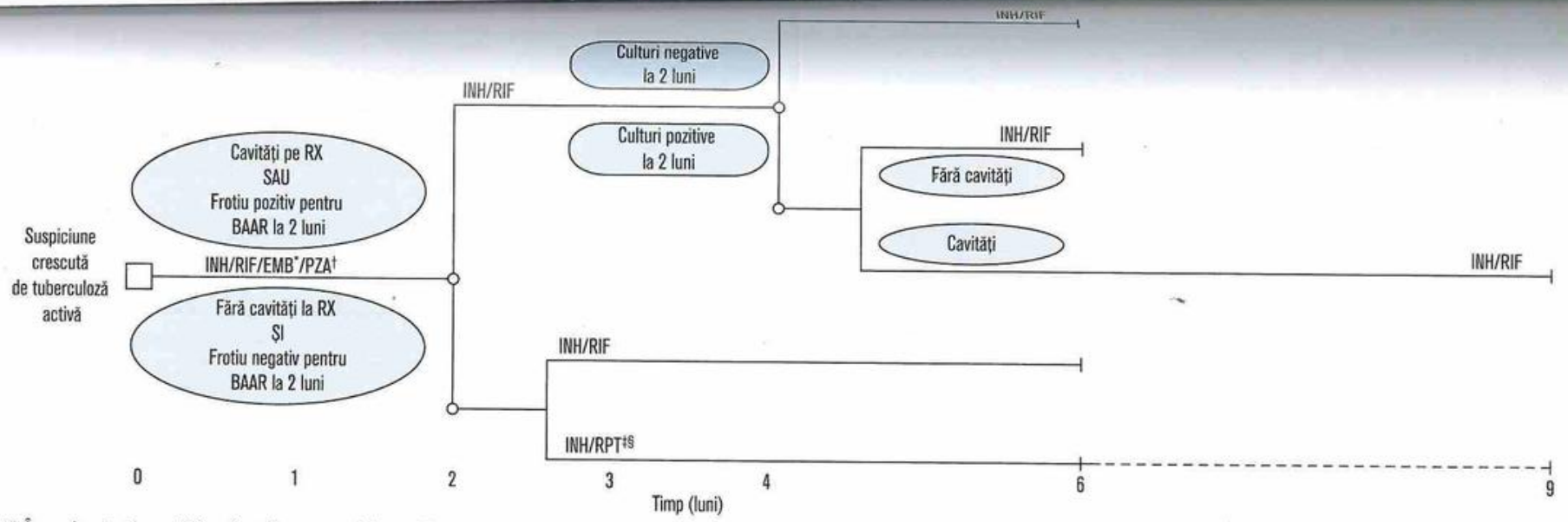
[b]Calitatea evidenței: I, date din studii clinice randomizate; II, date din studii clinice nerandomizate sau care au inclus alte categorii populaționale; III, opinii ale experților.

[c]Regimul terapeutic recomandat copiilor sub 18 ani.

Adaptat după *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Recomm Rep 2000;49(RR06):31. A Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC).*

alegerea tratamentului se face în funcție de profilul local de rezistență la medicamente din zona în care pacientul a contactat TBC.

- Dacă pacientul este evaluat pentru repetarea tratamentului anti-TBC, este imperativ necesară cunoașterea medicamentelor utilizate și a duratei tratamentului anterior.
- Schema standard de tratament pentru TBC este alcătuită din: izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol timp de 2 luni, apoi izoniazidă și rifampicină timp de 4 luni, cu o durată totală a tratamentului de 6 luni.
- Pacienții cu răspuns lent la tratament, cei în cazul cărora culturile sunt pozitive după 2 luni de tratament, cei cu leziuni cavitare prezente pe radiografia toracică și cei HIV-pozitivi trebuie tratați timp de 9 luni și cel puțin 6 luni după negativarea culturilor și a frotiului.



Notă: În cazul pacienților cu TBC confirmată sau cu grad de suspiciune ridicat, ar trebui inițiat tratamentul cu izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol pentru primele 2 luni. La finalul celor 2 luni de tratament ar trebui repetate frotiul și cultura. Dacă pe radiografia inițială s-au observat imagini cavitare sau dacă examenul microscopic pentru evidențierea BAAR este pozitiv după 2 luni, în faza de continuare a tratamentului ar trebui administrate izoniazidă și rifampicină, zilnic sau de două ori pe săptămână încă 4 luni, pentru a asigura 6 luni de tratament. Dacă pe radiografia inițială s-au observat cavități și cultura este pozitivă după primele 2 luni de tratament, faza de continuare trebuie prelungită la 7 luni (durata totală a tratamentului este de 9 luni).

Dacă pacientul prezintă infecție cu HIV și numărul limfocitelor CD4+ este <100/μl (<100 × 10^6/l), în faza de continuare ar trebui administrate izoniazidă și rifampicină zilnic sau de 3 ori pe săptămână. În cazul pacienților fără infecție cu HIV, fără imagini cavitare pe radiografie și în cazul cărora examenul microscopic pentru evidențierea BAAR este negativ după 2 luni de tratament, în faza de continuare se poate administra izoniazidă și rifapentină o dată pe săptămână sau izoniazidă și rifampicină, zilnic sau de două ori pe săptămână, pentru a asigura un tratament complet de 6 luni (partea de jos a figurii). Pentru pacienții cu tratament cu izoniazidă și rifapentină, și culturi pozitive după 2 luni, ar trebui prelungit tratamentul cu încă 3 luni (în total, 9 luni de tratament).

(RX, radiografie toracică; EMB, etambutol; INH, izoniazidă; PZA, pirazinamidă; RIF, rifampicină; RPT, rifapentină; BAAR, bacili acid-alcoolo-rezistenți)

[a]EMB poate fi întrerupt atunci când rezultatele testelor de susceptibilitate nu evidențiază rezistență la medicamente.

[b]PZA poate fi întreruptă după 2 luni de tratament (56 doze).

[c]RPT nu ar trebui administrată pacienților cu TBC și infecție cu HIV sau pacienților cu tuberculoză extrapulmonară.

[d]Terapia trebuie prelungită la 9 luni în cazul în care culturile la 2 luni sunt pozitive.

(Reprodus din *Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep 2003;52(RR-11):1–77. A Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Infectious Diseases Society of America)*

FIGURA 49–1. Algoritm pentru tratamentul tuberculozei (TBC)

TABEL 49–4 Regimurile terapeutice pentru TBC pulmonară cu culturi pozitive, cauzată de microorganisme susceptibile

	Faza inițială		Faza de continuare			Categorie[a] (Evidențe)[b]	
Regim	**Medicamente**	**Intervalul de administrare și doza[c] (Durata minimă)**	**Medicamente**	**Intervalul de administrare și doza[c,d] (Durata minimă)**	**Numărul total de doze (Durata minimă)**	**HIV–**	**HIV+**
1	Izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă, etambutol	7 zile pe săptămână, 56 doze (8 săptămâni) sau 5 zile pe săptămână, 40 doze (8 săptămâni)[e]	Izoniazidă/ rifampicină	7 zile pe săptămână, 126 doze (18 săptămâni) sau 5 zile pe săptămână, 90 doze (18 săptămâni)[e]	182–130 (26 săptămâni)	A (I)	A (II)
			Izoniazidă/ rifampicină	De 2 ori pe săptămână, 36 doze (18 săptămâni)	92–76 (26 săptămâni)	A (I)	A (II)[f]
			Izoniazidă/ rifapentină[g]	O dată pe săptămână, 18 doze (18 săptămâni)	74–58 (26 săptămâni)	B (I)	E (I)
2	Izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă, etambutol	7 zile pe săptămână, 14 doze (2 săptămâni), apoi de 2 ori pe săptămână, 12 doze (6 săptămâni) sau 5 zile pe săptămână, 10 doze (2 săptămâni)[e] și apoi de 2 ori pe săptămână, 12 doze (6 săptămâni)	Izoniazidă/ rifampicină	De 2 ori pe săptămână, 36 doze (18 săptămâni)	62–58 (26 săptămâni)	A (II)	B (II)[f]
			Izoniazidă/ rifapentină[g]	O dată pe săptămână, 18 doze (18 săptămâni)	44–40 (26 săptămâni)	B (I)	E (I)

3	Izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă, etambutol	De 3 ori pe săptămână, 24 doze (8 săptămâni)	Izoniazidă/ rifampicină	De 3 ori pe săptămână, 54 doze (18 săptămâni)	78 (26 săptămâni)	B (I)	B (II)
4	Izoniazidă, rifampicină, etambutol	7 zile pe săptămână, 56 doze (8 săptămâni) sau 5 zile pe săptămână, 40 doze (8 săptămâni)[e]	Izoniazidă/ rifampicină	7 zile pe săptămână, 217 doze (31 săptămâni) sau 5 zile pe săptămână, 155 doze (31 săptămâni)[e]	273–195 (39 săptămâni)	C (I)	C (II)
			Izoniazidă/ rifampicină	De 2 ori pe săptămână, 62 doze (31 săptămâni)	118–102 (39 săptămâni)	C (I)	C (II)

[a]Categoria recomandării: A, preferat; B, alternativă acceptată; C, se propune atunci când A şi B nu se pot administra.
[b]Calitatea evidenţei: I, studii clinice randomizate; II, date din studii clinice nerandomizate, care au inclus alte categorii populaţionale; III, opinii ale experţilor.
[c]Când se foloseşte tratamentul strict supravegheat (DOT), medicamentele pot fi administrare 5 zile pe săptămână, cu ajustarea corespunzătoare a numărului necesar de doze. Chiar dacă nu există studii care să compare eficacitatea administrării timp de 5 zile pe săptămână faţă de 7 zile pe săptămână, experienţa îndelungată arată că aceasta ar fi o metodă eficientă.
[d]Pacienţii care prezintă imagini cavitare la primul examen radiologic pulmonar şi culturi pozitive la finalizarea primelor 2 luni de tratament, necesită o fază de continuare de 7 luni (31 săptămâni; 217 doze zilnice sau 62 doze, de două ori pe săptămână).
[e]Administrarea 5 zile pe săptămână se face doar sub supraveghere directă. Categoria de evidenţe pentru regimul de 5 zile pe săptămână este A (III).
[f]Nu se recomandă pacienţilor cu infecţie cu HIV, cu numărul limfocitelor CD4+ <100 celule/μl (<100 × 10^6/l).
[g]Ar trebui administrat doar pacienţilor fără infecţie cu HIV, cu examen de spută negativ la finalizarea primelor 2 luni de tratament şi care nu prezintă cavităţi pe prima radiografie toracică (a se vedea textul). În cazul pacienţilor cărora li s-a iniţiat acest tratament şi care au o cultură pozitivă după 2 luni, tratamentul se prelungeşte cu încă 3 luni.
Adaptat după *Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep 2003;52(RR-11):1–77. A Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Infectious Diseases Society of America.*

TABEL 49–5 Dozele[a] medicamentelor antituberculoase la adulți și copii[b,c]

Medicament	Formă farmaceutică	Adulți/ Copii	Doze uzuale			
			Zilnic	1 × pe săptămână	2 × pe săptămână	3 × pe săptămână
Medicamente de elecție						
Izoniazidă	Comprimate (50, 100, 300 mg); soluție orală (50 mg/5 ml); soluție apoasă pentru administrare injectabilă iv. sau im. (100 mg/ml)	Adulți[c] Copii[c]	5 mg/kg 10–15 mg/kg	15 mg/kg —	15 mg/kg 20–30 mg/kg	15 mg/kg —
Rifampicină	Capsule (150, 300 mg); pulberea poate fi suspendată pentru administrare orală; soluție apoasă pentru administrare injectabilă iv.	Adulți[d,c] Copii[c]	10 mg/kg 10–20 mg/kg	— —	10 mg/kg 10–20 mg/kg	10 mg/kg —
Rifabutină	Capsule (150 mg)	Adulți[d,c] Copii	5 mg/kg Doza pentru copii nu a fost stabilită	— Doza pentru copii nu a fost stabilită	5 mg/kg Doza pentru copii nu a fost stabilită	5 mg/kg Doza pentru copii nu a fost stabilită
Rifapentină	Comprimate (150 mg, filmate)	Adulți[c]	—	10 mg/kg (faza de continuare) (600 mg doza uzuală pentru adulți)	—	—
		Copii	Nu este aprobat la copii	Nu este aprobat la copii	Nu este aprobat la copii	Nu este aprobat la copii
Pirazinamidă	Comprimate (500 mg, divizabile)	Adulți[c]	40–55 kg: 1000 mg 56–75 kg: 1500 mg 76–90 kg: 2000 mg	— — —	40–55 kg: 2000 mg 56–75 kg: 3000 mg 76–90 kg: 4000 mg	40–55 kg: 1500 mg 56–75 kg: 2500 mg 76–90 kg: 3000 mg
		Copii[c]	15–30 mg/kg	—	50 mg/kg	—
Etambutol	Comprimate (100, 400 mg)	Adulți[c]	40–55 kg: 800 mg 56–75 kg: 1200 mg	— —	40–55 kg: 2000 mg 56–75 kg: 2800 mg	40–55 kg: 1200 mg 56–75 kg: 2000 mg

Medicamente de linia a doua						
Cicloserină	*Capsule (250 mg)*	Adulți[c]	10–15 mg/kg/zi, uzual 500–750 mg/zi în două prize[e]	Nu există date	Nu există date	Nu există date
		Copii[c]	10–15 mg/kg/zi	—	—	—
Etionamidă	Comprimate (250 mg)	Adulți[f,c]	15–20 mg/kg/zi, uzual 500–750 mg/zi în una sau două prize[f]	Nu există date	Nu există date	Nu există date
		Copii[c]	15–20 mg/kg/zi	Nu există date	Nu există date	Nu există date
Streptomicină	Soluție apoasă (fiole de 1 g) pentru administrare iv. sau intramusculară	Adulți[c]	15 mg/kg/zi[g]	[g]	[g]	[g]
		Copii[c]	20–40 mg/kg/zi	—	20 mg/kg	—
Amikacină/ kanamicină	Soluție apoasă (fiole de 500 mg și 1 g) pentru administrare iv. sau intramusculară	Adulți[c]	15 mg/kg/zi[g]	[g]	[g]	[g]
		Copii[c]	15–30 mg/kg/zi iv. sau intramuscular, o administrare/zi	—	15–30 mg/kg	—
Capreomicină	Soluție apoasă (fiole de 1 g) pentru administrare iv. sau intramusculară	Adulți[c]	15 mg/kg/zi[g]	[g]	[g]	[g]
		Copii[c]	15–30 mg/kg/zi, o administrare/zi	—	15–30 mg/kg	—
Acid p-aminosalicilic *(p-aminosalicylic acid* – PAS)	Granule (plicuri 4 g), pot fi amestecate cu alimente; comprimate (500 mg) disponibile în unele țări, dar nu în Statele Unite; soluție pentru administrare iv. disponibilă în Europa	Adulți[c]	8–12 g/zi divizat în două sau trei prize	Nu există date	Nu există date	Nu există date
		Copii[c]	200–300 mg/kg/zi divizat în două până la patru prize	Nu există date	Nu există date	Nu există date

(*continuare*)

TABEL 49–5 **Dozele[a] medicamentelor antituberculoase la adulți și copii[b,c] (*continuare*)**

Medicament	Formă farmaceutică	Adulți/ Copii	Doze uzuale			
			Zilnic	1 × pe săptămână	2 × pe săptămână	3 × pe săptămână
Levofloxacină	Comprimate (250, 500, 750 mg); soluție apoasă (fiole de 500 mg) pentru administrare injectabilă iv.	Adulți[c] Copii[c]	500–1000 mg[h]	Nu există date[h]	Nu există date[h]	Nu există date[h]
Moxifloxacină	Comprimate (400 mg); soluție apoasă (400 mg/250 mL) pentru administrare injectabilă iv.	Adulți[c] Copii[c]	400 mg[i]	Nu există date[i]	Nu există date[i]	Nu există date[i]

Doze mai mari de rifampicină și rifapentină se află în studiu. Poate fi necesară ajustarea dozelor de rifabutină la administrare concomitentă cu inhibitori de protează sau inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază.

[a]Doza pe kilogram-corp este bazată pe greutatea ideală. Copiilor cu greutate mai mare de 40 kg li se administrează dozele de la adulți.

[b]Pentru scopul acestei lucrări, dozele de adulți se iau în considerare începând cu vârsta de 15 ani.

[c]Autorii acestui capitol nu sunt de acord cu folosirea dozelor maxime, deoarece acest lucru limitează în mod arbitrar dozele pentru pacienții care ar putea avea nevoie de doze mai mari. Aceste doze maxime nu au fost stabilite în urma unor studii prospective care au inclus pacienți supraponderali sau obezi și nu iau în considerare pacienții cu probleme de malabsorbție a medicamentelor. În aceste circumstanțe ar trebui utilizat raționamentul clinic.

[d]Medicamentul ar putea fi folosit în siguranță la copiii mai mari, dar trebuie utilizat cu precauție în cazul celor sub 5 ani, a căror acuitate vizuală nu poate fi monitorizată. Pentru copii mici, se poate folosi etambutol în doze de 15 mg/kg/zi dacă se suspectează sau se demonstrează rezistența la izoniazidă sau rifampicină.

[e]Chiar dacă acestea sunt dozele recomandate în mod uzual, trebuie luat în considerare faptul că majoritatea clinicienilor cu experiență în utilizarea cicloserinei menționează că pacienții tolerează foarte rar doze atât de mari. Determinarea concentrațiilor serice este adesea utilă în stabilirea dozei eficace pentru un anumit pacient.

[f]Administrarea dozei unice zilnice se poate face seara sau în timpul mesei principale.

[g]Doze: 15 mg/kg/zi (1 g) și 10 mg/zi la pacienți cu vârsta peste 59 ani (750 mg). Doze uzuale: între 750 și 1000 mg administrate intramuscular sau iv., într-o singură priză 5–7 zile/săptămână, cu reducerea ulterioară la 2–3 administrări/săptămână după primele 2–4 luni de tratament sau după ce culturile devin negative, în funcție de eficacitatea celorlalte medicamente din schemă.

[h]Utilizarea levofloxacinei pe termen lung (mai mult de câteva săptămâni) la copii și adolescenți nu a fost aprobată din cauza riscului de afectare osoasă și a cartilajelor de creștere. Cu toate acestea, majoritatea experților recomandă luarea în considerare a administrării levofloxacinei copiilor cu tuberculoză dată de microorganisme rezistente atât la izoniazidă, cât și la rifampicină. Doza optimă nu a fost stabilită.

[i]Utilizarea moxifloxacinei pe termen lung (mai mult de câteva săptămâni) la copii și adolescenți nu a fost aprobată din cauza riscului de afectare osoasă și a cartilajelor de creștere. Doza optimă nu a fost stabilită.

Adaptat după Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep 2003;52(RR-11):1–77. A Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Infectious Diseases Society of America.

REZISTENȚA LA TERAPIE

- În cazul TBC cu germeni rezistenți la medicamente se instituie tratament cu două sau mai multe medicamente pe care pacientul nu le-a utilizat anterior. În cazul TBC-MDR nu poate fi propus un regim terapeutic standard. Este esențial să se evite monoterapia sau asocierea unui singur medicament la un regim terapeutic care a eșuat.
- Rezistența la tratament trebuie suspectată în următoarele cazuri:
  - ✓ Pacienți cu terapie anterioară pentru TBC
  - ✓ Pacienți din zone geografice cu prevalență crescută a rezistenței (Africa de Sud, Mexic, sud-estul Asiei, Țările Baltice, statele din fosta Uniune Sovietică)
  - ✓ Pacienți fără adăpost, instituționalizați, utilizatori de droguri iv. și/sau infectați cu HIV
  - ✓ Pacienți care încă prezintă frotiu pozitiv din spută pentru bacili acid-alcoolo-rezistenți după 2 luni de tratament
  - ✓ Pacienți care încă au culturi pozitive după 2–4 luni de tratament
  - ✓ Pacienți care nu răspund la tratament sau pacienți cu recidive
  - ✓ Pacienți cunoscuți cu expunere la cazuri de TBC-MDR.

CAZURI PARTICULARE

Meningita tuberculoasă și tuberculoza extrapulmonară

- În general, **izoniazida**, **pirazinamida**, **etionamida** și **cicloserina** trec ușor în lichidul cefalorahidian. Pacienții cu TBC la nivelul SNC sunt tratați pentru o perioadă mai lungă (9–12 luni). În cazul TBC extrapulmonare a țesuturilor moi, se pot administra regimuri terapeutice convenționale. În TBC osoasă, tratamentul durează 9 luni, fiind necesară, uneori, debridarea chirurgicală.

Copii

- TBC la copii poate fi tratată cu scheme de tratament similare celor pentru adulți, chiar dacă unii medici încă preferă administrarea extinsă la 9 luni. În cazul copiilor se folosesc dozele pediatrice.

Sarcina

- Tratamentul uzual în cazul femeilor gravide cuprinde izoniazidă, rifampicină și etambutol, administrate timp de 9 luni.
- Femeile cu TBC trebuie atenționate în ceea ce privește o viitoare sarcină, deoarece boala reprezintă un risc atât pentru făt, cât și pentru mamă. Izoniazida sau etambutolul sunt relativ sigure în sarcină. Suplimentarea cu vitamine B este foarte importantă în sarcină. **Rifampicina** a fost asociată rareori cu defecte de naștere, dar cele care au fost observate au fost severe, inclusiv malformații ale membrelor și leziuni SNC. **Pirazinamida** nu a fost studiată pe un număr mare de femei gravide, dar informațiile din studii de caz sugerează că este sigură. Utilizarea **etionamidei** în sarcină poate fi asociată cu naștere prematură, malformații congenitale și sindrom Down, nefiind recomandată femeilor gravide. **Streptomicina** a fost asociată cu tulburări de auz la nou-născuți, inclusiv surditate totală, de aceea trebuie rezervată pentru situații critice, când nu există alte opțiuni. **Cicloserina** nu este recomandată în sarcină. Fluorochinolonele trebuie evitate în sarcină și alăptare.

Insuficiența renală

- În majoritatea cazurilor, izoniazida și rifampicina nu necesită modificarea dozelor în insuficiența renală. Pirazinamida și etambutolul necesită în general scăderea frecvenței administrării de la zilnic la de trei ori pe săptămână (**Tabelul 49-6**).

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI ȘI MONITORIZAREA PACIENTULUI

- Principala problemă în ceea ce privește terapia TBC o reprezintă non-aderența la tratamentul prescris. Cea mai eficientă metodă de asigurare a aderenței este supravegherea strictă a pacientului (DOT).
- La pacienții cu frotiu pozitiv pentru bacili acid-alcoolo-rezistenți ar trebui recoltate și analizate probe de spută la fiecare 1–2 săptămâni, până când se obțin două rezultate negative consecutive. După trecerea la tratamentul de întreținere, se repetă lunar culturile din spută, până când acestea

TABEL 49–6 Dozele recomandate pentru pacienții adulți cu funcție renală alterată și pentru pacienții supuși hemodializei

Medicament	Modificarea frecvenței de administrare?	Dozele recomandate și frecvența administrării pentru pacienții cu clearance-ul creatininei <30 ml/min (<0,50 ml/s) și pentru pacienții hemodializați[a,b,c,d]
Izoniazidă	Fără modificări	300 mg o dată pe zi sau 900 mg de trei ori pe săptămână
Rifampicină	Fără modificări	600 mg o dată pe zi sau 600 mg de trei ori pe săptămână
Pirazinamidă	Da	25–35 mg/zi pe doză, de trei ori pe săptămână (nu zilnic)
Etambutol	Da	15–25 mg/kg pe doză, de trei ori pe săptămână (nu zilnic)
Levofloxacină	Da	750–1000 mg pe doză, de trei ori pe săptămână (nu zilnic)
Cicloserină	Da	250 mg o dată pe zi sau 500 mg/doză de trei ori pe săptămână[e]
Etionamidă	Fără modificări	250–500 mg/doză, zilnic
Acid-*p*-aminosalicilic	Fără modificări	4 g/doză, de două ori pe săptămână
Streptomicină	Da	12–15 mg/kg pe doză, de două sau de trei ori pe săptămână (nu zilnic)
Capreomicină	Da	12–15 mg/kg pe doză, de două sau de trei ori pe săptămână (nu zilnic)
Kanamicină	Da	12–15 mg/kg pe doză, de două sau de trei ori pe săptămână (nu zilnic)
Amikacină	Da	12–15 mg/kg pe doză, de două sau de trei ori pe săptămână (nu zilnic)

[a]Se administrează dozele standard, dacă sunt tolerate.
[b]Medicația trebuie administrată după hemodializă, în ziua hemodializei.
[c]Se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice ale substanței medicamentoase, pentru a confirma că absorbția este eficientă, fără acumulare excesivă, și pentru a evita apariția toxicității.
[d]În prezent, nu sunt disponibile date pentru pacienții cu dializă peritoneală. În acest context, se inițiază terapia cu dozele recomandate pentru pacienții supuși hemodializei și se verifică dacă sunt adecvate prin monitorizarea concentrațiilor serice.
[e]Nu a fost stabilită siguranța administrării dozei de 250 mg pe zi; se recomandă monitorizarea atentă pentru a evidenția eventualele efecte neurotoxice.
Adaptat după *Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep 2003;52(RR-11):1–77. A Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Infectious Diseases Society of America.*

devin negative, în general 2–3 luni. Dacă rămân pozitive după 2 luni, ar trebui repetată testarea susceptibilității la medicamente și verificate concentrațiile plasmatice ale medicamentelor.

- Determinarea azotului ureic sanguin, a creatininei serice, a aspartat-aminotransferazei sau a alanin-aminotransferazei, precum și hemoleucograma completă ar trebui efectuate la inițierea tratamentului și apoi periodic, în funcție de prezența altor factori de risc pentru toxicitate (vârsta înaintată, abuzul de alcool, sarcina). Hepatotoxicitatea ar trebui suspectată la pacienții la care nivelurile serice ale transaminazelor depășesc de 5 ori limita superioară admisă sau la care valoarea bilirubinei totale este mai mare de 3 mg/dl (51,3 µmol/l). În acel moment, agentul/agenții cauzatori ar trebui întrerupt/întrerupți și aleasă o alternativă de tratament.

A se vedea **Tabelul 49–7** pentru recomandările de monitorizare a terapiei.

TABEL 49–7 Monitorizarea tratamentului tuberculostatic

Medicament	Reacţii adverse	Monitorizare
Izoniazidă	Creşteri asimptomatice ale transaminazelor, hepatită clinică, hepatită fatală, neurotoxicitate periferică, afectare SNC, sindrom *lupus-like*, hipersensibilitate, intoxicaţie cu monoamine, diaree	Evaluarea lunară a funcţiei hepatice în cazul pacienţilor cu afectare preexistentă sau la care se evidenţiază alterarea funcţiei hepatice, ce nu necesită întreruperea tratamentului; poate fi necesară ajustarea dozelor la pacienţii care utilizează anticonvulsivante sau warfarină
Rifampicină	Reacţii cutanate, reacţii GI (greaţă, anorexie, dureri abdominale), sindrom pseudo-gripal, hepatotoxicitate, reacţii imunologice severe, colorarea în portocaliu a fluidelor corporale (spută, urină, transpiraţie, lacrimi), interacţiuni medicamentoase din cauza inducţiei enzimelor hepatice microzomale	Enzimele hepatice şi medicamentele cu care interacţionează, la nevoie (de ex., warfarină)
Rifabutină	Toxicitate hematologică, uveită, simptome GI, poliartralgii, hepatotoxicitate, pseudo-icter (colorarea tegumentelor, cu valori normale ale bilirubinei), erupţii, sindrom pseudo-gripal, colorarea fluidelor corporale în portocaliu (spută, urină, transpiraţie, lacrimi)	Interacţiunile medicamentoase au consecinţe clinice mai reduse comparativ cu rifampicina
Rifapentină	Similare cu cele asociate rifampicinei	Interacţiunile medicamentoase sunt în studiu şi sunt probabil similare cu cele ale rifampicinei
Pirazinamidă	Hepatotoxicitate, simptome GI (greaţă, vomă), poliartralgii non-gutoase, hiperuricemie asimptomatică, artrită gutoasă acută, erupţii morbiliforme tranzitorii, dermatită	Acidul uric seric poate fi folosit ca marker surogat pentru monitorizarea aderenţei; teste ale funcţiei hepatice, la pacienţii cu afectare hepatică subiacentă
Etambutol	Nevrită retrobulbară, nevrită periferică, reacţii cutanate	Testarea acuităţii vizuale şi test de discromatopsie; înainte de iniţierea tratamentului şi, ulterior, lunar, la pacienţii care utilizează doze >15–20 mg/kg, la cei cu insuficienţă renală sau care utilizează medicamentul de mai mult de 2 luni
Streptomicină	Ototoxicitate, neurotoxicitate, nefrotoxicitate	Înainte de iniţierea tratamentului: audiogramă, testare vestibulară, test Romberg, creatinină serică; Lunar: evaluarea funcţiei renale şi a simptomelor auditive sau vestibulare

(*continuare*)

TABEL 49-7 Monitorizarea tratamentului tuberculostatic (*continuare*)

Medicament	Reacții adverse	Monitorizare
Amikacină/ kanamicină	Ototoxicitate, nefrotoxicitate	Audiogramă, testare vestibulară, test Romberg, creatinină serică, înainte de inițierea tratamentului; evaluarea funcției renale și a simptomelor auditive sau vestibulare, lunar
Capreomicină	Nefrotoxicitate, ototoxicitate	Audiogramă, testare vestibulară, test Romberg, creatinină serică, înainte de inițierea tratamentului; Evaluarea funcției renale și a simptomelor auditive sau vestibulare, lunar; K^+ și Mg^{2+} serice la inițierea tratamentului și apoi lunar
Acid *p*-aminosalicilic	Hepatotoxicitate, afectare GI, sindrom de malabsorbție, hipotiroidism, coagulopatie	Evaluarea funcției hepatice și TSH înainte de inițierea tratamentului; TSH la fiecare 3 luni
Moxifloxacină	Tulburări GI, efecte neurologice, reacții cutanate	Fără recomandări specifice de monitorizare

(GI, gastrointestinal; SNC, sistem nervos central; TSH, hormon de stimulare tiroidiană [*thyroid-stimulating hormone*])

Adaptat după *Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep 2003;52(RR-11):1–77. A Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Infectious Diseases Society of America.*

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 112, „Tuberculosis", autori Rocsanna Namdar, Michael Lauzardo și Charles A. Peloquin, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 50

Infecțiile tractului urinar

- Infecțiile de tract urinar reprezintă un spectru larg de sindroame clinice, incluzând uretrita, cistita, prostatita și pielonefrita.
- *Infecțiile de tract urinar* (ITU) sunt caracterizate de prezența microorganismelor în proba de urină prelevată corespunzător, fără contaminare. Microorganismele au capacitatea de a invada țesuturile aferente tractului urinar și structurilor adiacente.
- Infecțiile de tract urinar inferior includ cistita (la nivelul vezicii urinare), uretrita (la nivelul uretrei), prostatita (la nivelul prostatei) și epididimita. Infecțiile de tract urinar superior, *pielonefritele*, implică rinichii.
- ITU necomplicate nu sunt asociate cu anomalii structurale sau neurologice care să influențeze debitul urinar normal sau mecanismele de eliminare a urinei. ITU complicate apar ca rezultat al unor leziuni predispozante ale tractului urinar, cum ar fi malformații congenitale sau distorsiuni ale tractului urinar, nefrolitiază, cateter permanent, hipertrofie de prostată, obstrucție sau disfuncție neurogenă, care afectează debitul urinar și mecanismele de apărare locale.
- ITU recurente, definite ca două sau mai multe infecții în decursul a 6 luni sau minimum trei pe durata unui an, se caracterizează prin episoade simptomatice multiple, alternând cu perioade asimptomatice. Aceste infecții sunt cauza reinfectării sau a recidivei. Reinfectarea, cu microorganisme diferite, reprezintă principala cauză a recurențelor. Recidiva reprezintă repetarea infecției produsă de aceleași microorganisme.

ETIOLOGIE

- Cel mai comun patogen implicat în ITU necomplicate este *Escherichia coli*, responsabilă de cel puțin 80% până la 90% din totalul infecțiilor dobândite în comunitate. Alte microorganisme incriminate sunt *Staphylococcus saprophyticus, Klebsiella pneumoniae, Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterococcus* spp.
- Agenții patogeni asociați ITU complicate sau nosocomiale sunt *E. coli*, responsabilă de mai puțin de 50% dintre acestea, *Proteus* spp., *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, stafilococi și enterococi. Enterococii se situează pe poziția a doua în rândul celor mai frecvente microorganisme izolate la pacienții spitalizați.
- Majoritatea ITU sunt declanșate de un singur patogen; totuși, în cazul pacienților cu nefrolitiază, cateter permanent sau abces renal cronic, pot fi izolați mai mulți patogeni.

TABLOU CLINIC

- Simptomele specifice ITU inferior și superior sunt prezentate în **Tabelul 50–1**.
- Diagnosticul de ITU bacteriană nu poate fi stabilit doar pe baza simptomelor. Elementul-cheie pentru diagnostic îl reprezintă capacitatea de a identifica prezența unui număr semnificativ de microorganisme în proba de urină, colectată corespunzător, pentru a face diferența între contaminare și infecție.
- Pacienții vârstnici prezintă rareori simptome urinare, dar se pot evidenția starea mentală alterată, modificarea comportamentului alimentar sau simptome gastrointestinale (GI).
- Evaluarea inițială a pacientului ar trebui să includă analiza sumarului de urină. Examinarea microscopică ar trebui efectuată prin metoda colorației Gram a urinei necentrifugate sau centrifugate. Observarea cel puțin a unui microorganism prin microscopia cu imersie (în ulei) a unei probe necentrifugate, corect prelevate, echivalează cu mai mult de 100 000 de unități formatoare de colonii (UFC) per ml (10^5 UFC/ml) (>10^8 UFC/l) de urină.
- Criteriile pentru definirea bacteriuriei semnificative sunt prezentate în **Tabelul 50–2**.
- Prezența piuriei (>10 leucocite/mm^3 [10 × 10^6/l]) la un pacient simptomatic este corelată cu o bacteriurie semnificativă. O valoare de 5 până la 10 leucocite/mm^3 (5 × 10^6 până la 10 × 10^6/l) este admisă ca limită normală superioară.

TABEL 50–1 TABLOU CLINIC: Infecții de tract urinar la adulți

Semne și simptome
- ITU inferior: disurie, imperiozitate micțională, polakiurie, nicturie și plenitudine suprapubiană
- Hematurie macroscopică
- ITU superior: durere în flanc, febră, greață, vărsături, stare generală alterată

Examen fizic
- ITU superior: sensibilitate în unghiul costo-vertebral

Analize de laborator
- Bacteriurie
- Piurie (numărul leucocitelor mai mare de 10/mm^3 [mai mult de 10×10^6/l])
- Urină cu rezultat pozitiv pentru nitriți (cu reducători de nitrit)
- Urină cu rezultat pozitiv pentru esteraza leucocitară
- Bacterii acoperite de anticorpi (ITU superior)

- Pentru a identifica bacteriile reducătoare de nitrat din urină (de ex., *E. coli*) se folosește testul pentru depistarea nitriților. Testul esterazei leucocitare este un test rapid (*dipstick*) pentru identificarea piuriei.
- Cea mai sigură metodă de diagnostic a ITU este urocultura cantitativă. Pacienții cu infecții au, de obicei, mai mult de 10^5 bacterii/ml [10^8/l] de urină, cu toate că aproape o treime dintre femeile cu infecții simptomatice prezintă mai puțin de 10^5 bacterii/ml [10^8/l].

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: eradicarea microorganismelor, prevenirea sau combaterea consecințelor sistemice ale infecției, prevenirea recurențelor și reducerea consecințelor negative suplimentare cauzate de administrarea unor antibiotice cu spectru prea larg.
- Managementul unei ITU constă în: evaluare inițială, selecția agentului antibacterian și a duratei tratamentului și evaluarea post-tratament.
- Principalele criterii pentru selecția inițială a agentului antimicrobian în tratamentul ITU sunt severitatea semnelor și simptomelor prezente, localizarea infecției, tipul infecției (complicată sau necomplicată).

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

- Capacitatea de eradicare a bacteriilor din tractul urinar este legată în mod direct de sensibilitatea acestora și de concentrațiile pe care le poate atinge agentul antimicrobian în urină.
- Primul pas în managementul terapeutic eficient constă în stabilirea tipului de infecție: cistită acută necomplicată, sindrom uretral, bacteriurie asimptomatică, ITU complicate, infecții recurente sau prostatită.
- Majoritatea *E. coli* rămân susceptibile la amoxicilină, ampicilină și trimetoprim–sulfametoxazol, deși rezistența este în creștere.
- **Tabelul 50–3** prezintă medicamentele folosite în tratamentul ITU, precum și observații privind utilizarea acestora.

TABEL 50–2 Criterii de diagnostic al bacteriuriei semnificative

≥10^2 UFC coliforme/ml (≥10^5 UFC/l) sau ≥10^5 UFC necoliforme/ml (≥10^8 UFC/l) pentru femeie simptomatică
≥10^4 UFC bacterii/ml (≥10^7 UFC/l) pentru bărbat simptomatic
≥10^5 UFC bacterii/ml (≥10^8 UFC/l) la pacienți asimptomatici la două probe consecutive
Orice dezvoltare de bacterii în cazul pacienților simptomatici cu cateter suprapubian
≥10^{2-5} UFC bacterii/ml (≥10^{5-8} UFC/l) la pacient cateterizat

(UFC, unități formatoare de colonii)

- **Tabelul 50–4** prezintă opțiuni terapeutice pentru tratamentul ambulatoriu al ITU.
- **Tabelul 50–5** include regimuri de tratament antibiotic empiric pentru situații specifice.

Cistită acută necomplicată

- Aceste infecții sunt cauzate preponderent de *E. coli* și terapia antimicrobiană ar trebui să vizeze, inițial, acest microorganism. Având în vedere că microorganismele cauzatoare și susceptibilitatea acestora sunt cunoscute, se recomandă o abordare cost-eficientă a managementului acestor infecții, care include analiza sumarului de urină și inițierea tratamentului empiric, în absența uroculturii (**Fig. 50–1**).
- Terapia de scurtă durată (3 zile) a infecțiilor necomplicate cu **trimetoprim–sulfametoxazol** sau o **fluorochinolonă** (de ex., **ciprofloxacină** sau **levofloxacină**, dar nu moxifloxacină) este superioară terapiei în doză unică, în ceea ce privește eficacitatea. Din cauza riscurilor asociate reacțiilor adverse, fluorochinolonele sunt considerate antimicrobiene de rezervă, pentru pacienții cu pielonefrită suspectată sau confirmată. În primă intenție, ar trebui administrate trimetoprim–sulfametoxazol timp de 3 zile, nitrofurantoină, 5 zile, sau fosfomicină în doză unică. În zonele geografice în care rezistența *E. coli* la trimetoprim–sulfametoxazol este mai mare de 20%, ar trebui utilizate nitrofurantoina sau fosfomicina. Amoxicilina sau ampicilina nu sunt recomandate, din cauza incidenței crescute a tulpinilor rezistente de *E. coli*. Uroculturile de control nu sunt necesare în cazul pacienților care răspund la tratament.

Infecții de tract urinar complicate

PIELONEFRITĂ ACUTĂ

- Prezența febrei (≥38,3°C [100,9°F]) și a durerilor severe în flanc sunt sugestive pentru pielonefrita acută, fiind justificată instituirea unui tratament agresiv. Pacienții cu pielonefrită în stare gravă necesită spitalizare și inițierea terapiei iv. Cazurile mai ușoare pot fi tratate în ambulatoriu, cu antibioterapie orală.
- Primele analize necesare sunt coloratia Gram a probei de urină, sumarul de urină, urocultura și antibiograma.
- În cazul pacienților cu simptome ușoare sau moderate, poate fi administrat un antibiotic eficace, pe cale orală, timp de 7–14 zile, în funcție de medicamentul ales. Fluorochinolonele (ciprofloxacina sau levofloxacina), administrate oral, timp de 7–10 zile, reprezintă tratamentul de primă linie în pielonefritele ușoare-moderate. Poate fi administrat, de asemenea, trimetoprim–sulfametoxazol, timp de 14 zile. Dacă prin coloratia Gram se pun în evidență coci Gram-pozitivi, ar trebui luată în considerare prezența *Streptococcus faecalis* și inițierea tratamentului activ împotriva acestuia (**ampicilină**).
- Terapia inițială standard la pacienții cu formă severă a bolii include o fluorochinolonă iv., o aminoglicozidă cu sau fără **ampicilină** sau o cefalosporină cu spectru larg, cu sau fără o aminoglicozidă.
- Dacă pacientul a fost spitalizat în ultimele 6 luni, are cateter urinar sau este instituționalizat, ar trebui luată în considerare posibilitatea infecției cu *P. aeruginosa* și enterococi sau cu bacterii multirezistente. În acest context, se pot recomanda **ceftazidimă, ticarcilină–acid clavulanic, piperacilină, aztreonam, meropenem** sau **imipenem**, în asociere cu o aminoglicozidă. Dacă pacientul răspunde la terapia asociată inițială, se poate întrerupe administrarea aminoglicozidei după 3 zile.
- La 2 săptămâni după finalizarea tratamentului se recomandă repetarea uroculturii, pentru a confirma obținerea rezultatului dorit sau a identifica o posibilă recidivă.

INFECȚII DE TRACT URINAR LA BĂRBAȚI

- În mod convențional, se consideră că infecțiile urinare la bărbați necesită o durată prelungită de tratament (**Fig. 50–2**).
- Înainte de inițierea tratamentului, ar trebui efectuată o urocultură, deoarece cauza infecției la bărbați este mai puțin previzibilă comparativ cu femeile.
- Dacă se presupune prezența bacteriilor Gram-negative, agenții antimicrobieni preferați sunt trimetoprim–sulfametoxazol sau o fluorochinolonă. Durata inițială a terapiei este de 10–14 zile. În cazul infecțiilor recurente la bărbați, durata terapiei este mai lungă, 6 săptămâni cu trimetoprim–sulfametoxazol.

TABEL 50–3 Agenți antimicrobieni utilizați în tratamentul ITU

Medicament	Reacții adverse	Parametri de monitorizare	Observații
Terapie orală			
Trimetoprim–sulfametoxazol	Rash cutanat, sindrom Stevens–Johnson, insuficiență renală, fotosensibilitate, reacții hematologice (neutropenie, anemie etc.)	Creatinină serică, azot ureic sanguin, electroliți, semne de rash și hemoleucogramă completă	Este o asociere foarte eficientă împotriva majorității enterobacteriilor aerobe, cu excepția *P. aeruginosa*. Realizează concentrații tisulare la nivelul tractului urinar și concentrații urinare crescute, aspect important în tratamentul infecțiilor complicate. Eficient și în tratamentul profilactic al infecțiilor recurente.
Nitrofurantoină	Tulburări GI, neuropatie și reacții la nivel pulmonar	Inițial, creatinină serică și azot ureic sanguin	Este eficient atât în tratamentul, cât și în profilaxia ITU recurente. Avantajul principal îl constituie lipsa dezvoltării rezistenței, chiar și după tratamente de lungă durată.
Fosfomicină trometamol	Diaree, cefalee și angioedem	Nu se recomandă teste de rutină	Tratament în doză unică pentru infecții necomplicate și niveluri scăzute de rezistență; se utilizează cu precauție la pacienții cu disfuncție hepatică.
Fluorochinolone			
Ciprofloxacină Levofloxacină	Hipersensibilitate, fotosensibilitate, tulburări GI, amețeli, confuzie și tendinită (avertizări speciale privind potențialele riscuri [*black box warning*])	Hemoleucogramă completă, creatinină serică bazală și azot ureic sanguin	Fluorochinolonele au spectru de acțiune mai larg, inclusiv împotriva *P. aeruginosa*. Sunt eficiente în pielonefrite și prostatite. Se evită în timpul sarcinii și la copii. Moxifloxacina nu ar trebui utilizată din cauza concentrațiilor inadecvate în urină.
Peniciline			
Amoxicilină–clavulanat	Hipersensibilitate (rash, anafilaxie), diaree, suprainfecții și convulsii	Hemoleucogramă completă, semne de rash sau hipersensibilitate	Din cauza creșterii rezistenței *E. coli*, asocierea amoxicilină–clavulanat este de preferat în tratamentul cistitelor necomplicate.
Cefalosporine			
Cefaclor Cefpodoximă-proxetil	Hipersensibilitate (eczemă, anafilaxie), diaree, suprainfecții și convulsii	Hemoleucogramă completă, semne de rash sau hipersensibilitate	Nu există avantaje majore ale utilizării acestor agenți, comparativ cu alții, în tratamentul ITU; și costul este mai ridicat. Nu sunt active împotriva enterococilor.

Terapie parenterală			
Aminoglicozide			
Gentamicină	*Ototoxicitate, nefrotoxicitate*	Creatinină serică și azot ureic sanguin, concentrații serice ale medicamentului și monitorizare farmacocinetică individuală	Se elimină renal și realizează concentrații urinare adecvate. Amikacina este, în general, antibiotic de rezervă pentru infecții cu bacterii multirezistente.
Tobramicină			
Amikacină			
Peniciline			
Ampicilină–sulbactam	Hipersensibilitate (rash, anafilaxie), diaree, suprainfecții și convulsii	Hemoleucogramă completă, semne de rash sau hipersensibilitate	Au eficacitate similară asupra bacteriilor susceptibile. Penicilinele cu spectru larg sunt mai active pe *P. aeruginosa* și enterococi și sunt adesea preferate cefalosporinelor. Sunt foarte utile în cazul pacienților cu insuficiență renală sau când aminoglicozidele sunt contraindicate.
Piperacilină–tazobactam			
Cefalosporine			
Ceftriaxonă	Hipersensibilitate (rash, anafilaxie), diaree, suprainfecții și convulsii	Hemoleucogramă completă, semne de rash sau hipersensibilitate	Cefalosporinele de generația a doua sau a treia au spectru de acțiune larg pe bacterii Gram-negative, dar nu sunt active pe enterococi și au eficacitate limitată împotriva *P. aeruginosa*. Ceftazidima și cefepima sunt active pe *P. aeruginosa*. Sunt utile în infecții nosocomiale și urosepsis declanșate de patogeni sensibili.
Ceftazidimă			
Cefepimă			
Carbapeneme/monobactame			
Imipenem–cilistatin	Hipersensibilitate (rash, anafilaxie), diaree, suprainfecții și convulsii	Hemoleucogramă completă, semne de rash sau hipersensibilitate	Carbapenemele au un spectru larg de acțiune, inclusiv pe bacterii Gram-pozitive, Gram-negative și anaerobe. Imipenem, meropenem și doripenem sunt active pe *P. aeruginosa* și enterococi, dar nu și ertapenem. Aztreonam este un monobactam activ doar pe bacterii Gram-negative, inclusiv pe unele tulpini de *P. aeruginosa*. În general, sunt utilizate în infecții asociate asistenței medicale, atunci când aminoglicozidele sunt contraindicate, și la pacienții alergici la peniciline.
Meropenem			
Doripenem			
Ertapenem			
Aztreonam			
Fluorochinolone			
Ciprofloxacină	Hipersensibilitate, fotosensibilitate, tulburări GI, amețeli, confuzie și tendinită (avertizări speciale privind potențialele riscuri [*black box warning*])	Hemoleucogramă completă, creatinină serică și azot ureic sanguin	Au spectru de acțiune larg, pe bacterii Gram-negative și Gram-pozitive. Realizează concentrații tisulare la nivelul tractului urinar și concentrații urinare crescute și sunt eliminate prin secreție activă în cazul funcției renale alterate.
Levofloxacină			

(GI, gastrointestinal; ITU, infecții ale tractului urinar)

TABEL 50-4 Terapia antimicrobiană în infecțiile de tract urinar inferior, în ambulatoriu, la adulți

Indicații	Antibiotic	Doză	Mod de administrare	Durată
Infecții de tract urinar inferior				
Necomplicate	Trimetoprim–sulfametoxazol	960 mg	De două ori pe zi	3 zile
	Nitrofurantoină monohidrat	100 mg	De două ori pe zi	5 zile
	Fosfomicină trometamol	3 g	Doză unică	1 zi
	Ciprofloxacină	250 mg	De două ori pe zi	3 zile
	Levofloxacină	250 mg	O dată pe zi	3 zile
	Amoxicilină–clavulanat	500 mg	La 8 ore	5–7 zile
	Pivmecilinam	400 mg	De două ori pe zi	3 zile
Complicate	Trimetoprim–sulfametoxazol	960 mg	De două ori pe zi	7–10 zile
	Ciprofloxacină	250–500 mg	De două ori pe zi	7–10 zile
	Levofloxacină	250 mg	O dată pe zi	10 zile
		750 mg	O dată pe zi	5 zile
	Amoxicillină–clavulanat	500 mg	La 8 ore	7–10 zile
Infecții recurente	Nitrofurantoină	50 mg	O dată pe zi	6 luni
	Trimetoprim–sulfametoxazol	480 mg	O dată pe zi	6 luni
Pielonefrită acută	Trimetoprim–sulfametoxazol	960 mg	De două ori pe zi	14 zile
	Ciprofloxacină	500 mg	De două ori pe zi	14 zile
		1000 mg ER	O dată pe zi	7 zile
	Levofloxacină	250 mg	O dată pe zi	10 zile
		750 mg	O dată pe zi	5 zile
	Amoxicilină–clavulanat	500 mg	La 8 ore	14 zile

(ER, cedare prelungită [*extended release*])
Doze și mod de administrare pentru funcție renală normală.

TABEL 50–5 *Tratamentul empiric bazat pe evidenţe în ITU şi prostatită*

Diagnostic	Patogeni	Tratament recomandat	Observaţii
Cistită acută necomplicată	*Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*	1. Nitrofurantoină × 5 zile (A,I)[a] 2. Trimetoprim–sulfametoxazol × 3 zile (A,I)[a] 3. Fosfomicină trometamol × 1 doză (A,I)[a] 4. Fluorochinolonă × 3 zile (A,I)[a] 5. β-lactamine × 3–7 zile (B,I)[a] 6. Pivmecilinam × 3–7 zile (A,I)	Terapia de scurtă durată este mai eficientă decât doza unică. Fluorochinolonele ar trebui utilizate ca alternativă de tratament în cazul apariţiei rezistenţei (A-III)[a]. β-lactaminele sunt mai puţin eficiente în tratamentul cistitei acute comparativ cu trimetoprim-sulfametoxazolul sau cu fluorochinolonele; nu se utilizează amoxicilină sau ampicilină[a]. Pivmecilinam nu este disponibil în Statele Unite.
Sarcină	Ca mai sus	1. Amoxicilină–clavulanat × 7 zile 2. Cefalosporină × 7 zile 3. Trimetoprim–sulfametoxazol × 7 zile	Nu este recomandată utilizarea trimetoprim–sulfametoxazol în al treilea trimestru de sarcină.
Pielonefrită acută			
Necomplicată	*E. coli*	1. Chinolone × 7 zile (A,I)[a] 2. Trimetoprim–sulfametoxazol (dacă este sensibil) × 14 zile (A,I)[a]	Tratamentul poate fi urmat în ambulatoriu.
	Bacterii Gram-pozitive	3. Amoxicilină sau amoxicilină–acid clavulanic × 14 zile	
Complicată	*E. coli* *P. mirabilis* *K. pneumoniae* *P. aeruginosa* *Enterococcus faecalis*	1. Chinolone × 14 zile 2. Peniciline cu spectru larg, asociate cu aminoglicozide	Durata tratamentului iv. se stabileşte în funcţie de severitatea afecţiunii; tratamentul ar trebui stabilit în funcţie de rezultatele culturii. Terapia orală poate dura 14 zile.
Prostatită	*E. coli* *K. pneumoniae* *Proteus* spp. *P. aeruginosa*	1. Trimetoprim–sulfametoxazol × 4–6 săptămâni 2. Chinolone × 4–6 săptămâni	În prostatita acută poate fi necesar tratament iniţial iv. În prostatita cronică poate fi necesar tratament de lungă durată sau intervenţie chirurgicală.

(ITU, infecţii de tract urinar; iv., intravenos)

[a]Puterea recomandării: A, evidenţe bune pentru; B, evidenţe moderate pentru; C, evidenţe slabe pentru şi împotriva; D, moderat împotriva; E, evidenţe bune împotriva. Calitatea evidenţelor: I, cel puţin un studiu clinic randomizat şi controlat, realizat în mod corespunzător; II, un studiu clinic bine conceput; III, dovezi din opiniile experţilor, experienţa clinică şi rapoarte ale comitetelor de experţi.

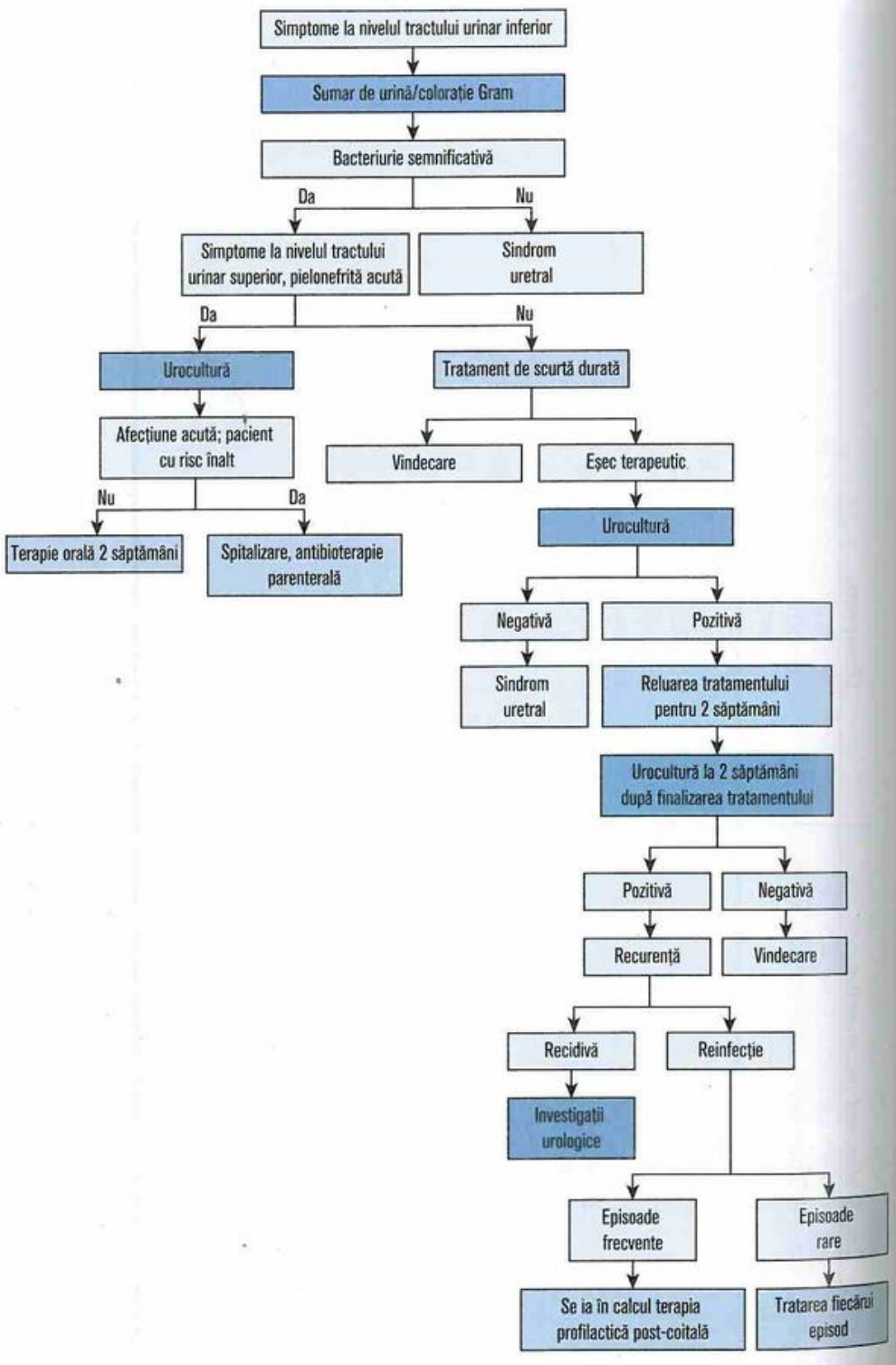


FIGURA 50–1. Managementul infecțiilor de tract urinar la femei

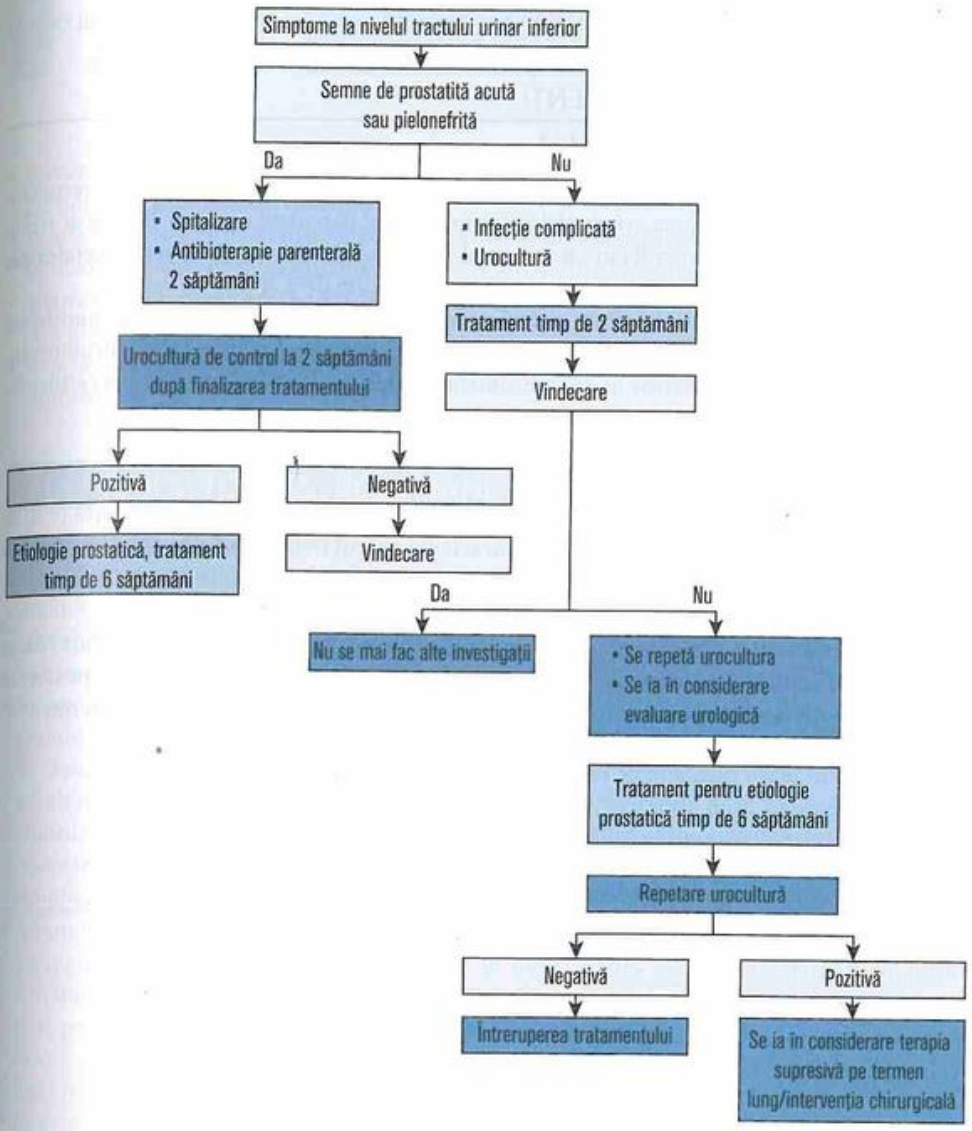


FIGURA 50–2. Managementul infecțiilor de tract urinar la bărbați

Infecții recurente

- Recurențele (reinfectările și recidivele) reprezintă o proporție importantă din totalul ITU. Sunt mai frecvente la femei, dintre care unele prezintă mai puțin de 2–3 episoade de infecție anual, iar altele mai frecvent.
- În cazul pacienților cu infecții mai puțin frecvente (de ex., mai puțin de trei pe an), fiecare episod ar trebui tratat ca o infecție distinctă. În cazul infecțiilor de tract urinar inferior simptomatice, la femei, este recomandat tratament de scurtă durată.
- Pentru pacienții cu infecții simptomatice frecvente, se poate institui terapie antimicrobiană profilactică pe termen lung (a se vedea **Tabelul 50–4**). Durata tratamentului este, în general, de 6 luni, pe parcursul cărora se efectuează periodic uroculturi.
- La femeile care prezintă reinfecții simptomatice corelate cu activitatea sexuală, se recomandă urinarea imediat după terminarea actului sexual, metodă care poate contribui la prevenirea infecției. De asemenea, administrarea profilactică a unei doze unice de **trimetoprim-sulfametoxazol** după actul sexual reduce semnificativ incidența infecțiilor recurente în cazul acestor paciente.
- În cazul recidivelor după terapia de scurtă durată, în cazul femeilor, se recomandă un tratament de 2 săptămâni. Dacă apare o nouă recidivă, tratamentul ar trebui continuat pentru încă 2–4

săptămâni. Apariția unei recidive după 6 săptămâni de tratament impune efectuarea unui examen urologic și poate fi luat în considerare un tratament de 6 luni sau chiar mai lung.

CATEGORII SPECIALE DE PACIENȚI

Infecții de tract urinar în sarcină

- Pentru pacientele cu bacteriurie semnificativă simptomatică sau asimptomatică este recomandat tratament pentru evitarea eventualelor complicații pe parcursul sarcinii. Terapia ar trebui să includă un agent antimicrobian cu potențial relativ scăzut de reacții adverse (**cefalexină**, **amoxicilină** sau **amoxicilină/clavulanat**), administrat timp de 7 zile.
- Tetraciclinele trebuie evitate din cauza efectului teratogen, iar sulfonamidele nu se administrează în ultimul trimestru, deoarece pot determina encefalopatie bilirubinică și hiperbilirubinemie. De asemenea, fluorochinolonele nu sunt recomandate, deoarece pot inhiba formarea cartilajelor și a oaselor nou-născutului.

Pacienți cu cateter urinar

- În caz de bacteriurie la un pacient asimptomatic, cateterizat pentru o perioadă scurtă (<30 de zile), nu se recomandă antibioterapia sistemică, iar cateterul trebuie îndepărtat cât mai repede posibil. Dacă pacientul devine simptomatic, cateterul trebuie, de asemenea, îndepărtat și se inițiază tratamentul recomandat în infecțiile complicate.
- Utilizarea profilactică a antibioticelor sistemice la pacienții cateterizați pe termen scurt reduce incidența infecțiilor pe parcursul primelor 4–7 zile. În cazul menținerii cateterului pe termen lung, antibioticele pot doar să întârzie apariția bacteriuriei și conduc la dezvoltarea microorganismelor rezistente.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 116, „Urinary Tract Infections and Prostatitis", autori Elizabeth A. Coyle și Randall A. Prince, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL

51 Vaccinuri, toxoizi și alte imunobiologice

- *Vaccinurile* sunt produse biologice administrate în scopul generării unui răspuns imun protector. Ele pot fi vii atenuate sau inactivate.
- *Toxoizii* sunt toxine bacteriene inactivate. Ele își păstrează capacitatea de a induce formarea de antitoxine, respectiv anticorpi direcționați împotriva toxinelor bacteriene.
- *Adjuvanții* sunt substanțe inerte, de exemplu sărurile de aluminiu, care cresc imunogenicitatea prin prelungirea absorbției antigenului.
- *Serurile* imune sunt soluții sterile ce conțin anticorpi umani (imunoglobuline [Ig]) sau cabalini (antitoxine).

VACCINURI ȘI TOXOIZI. RECOMANDĂRI

- Programele de imunizare pentru copii, adolescenți și adulți sunt actualizate frecvent și publicate anual. Recomandările privind utilizarea vaccinului gripal sunt emise anual. Personalul medical implicat în îngrijirea primară și imunizare trebuie să se informeze sistematic în legătură cu schimbările apărute. Informațiile pot fi obținute din buletinele informative electronice și paginile web specifice pentru informare (a se vedea **Tabelul 51–1**).
- În general, vaccinurile inactivate pot fi administrate simultan, administrarea făcându-se în regiuni anatomice diferite. De asemenea, se recomandă administrarea în regiuni diferite și în cazul vaccinării simultane cu vaccinuri inactivate și vii atenuate. În cazul în care nu pot fi administrate simultan, ele pot fi administrate la orice interval între doze, excepție făcând vaccinurile pentru holeră și febră galbenă, pentru care ar trebui păstrat un interval de minimum 3 săptămâni între administrări. În cazul în care vaccinurile vii atenuate nu sunt administrate simultan, se recomandă păstrarea unui interval de minimum 4 săptămâni între administrări.
- Administrarea vaccinurilor vii atenuate, cum ar fi cel anti-rubeolic sau anti-varicelos, trebuie amânată până după naștere și recomandată în mod curent, înainte de externare, mamelor neimunizate. Activitatea acestor vaccinuri vii atenuate nu este influențată de administrarea post-partum a Ig Rh(D). Suplimentar, este recomandată administrarea Tdap proaspetelor mame cărora nu li s-a administrat acest vaccin, deoarece persoanele de contact din familii pot fi în mod frecvent surse de infecție cu pertussis la copilul mic.
- În general, nu ar trebui să li se administreze vaccinuri vii atenuate indivizilor cu imunodepresie severă.
- Vaccinurile vii atenuate, inactivate sau toxoizii pot fi administrate pacienților diagnosticați cu afecțiuni cronice care cauzează imunodepresie moderată (de ex., boli renale, diabet, boli hepatice și asplenii) precum și celor care nu se află sub tratament cu imunosupresoare.
- Vaccinurile inactivate sau toxoizii pot fi administrate pacienților cu boală malignă activă. Nu este recomandată administrarea vaccinurilor vii atenuate acestei categorii de pacienți. Vaccinurile vii atenuate pot fi administrate persoanelor care suferă de leucemie, cărora nu li s-au administrat chimioterapice de cel puțin 3 luni.
- În cazul în care unei persoane i s-au administrat doze mari de corticosteroizi sau a urmat un tratament cu corticosteroizi care a avut o durată mai mare de 2 săptămâni, se recomandă ca imunizarea cu vaccinuri vii atenuate să se facă după un interval minim de 1 lună.
- La pacienții infectați cu HIV, răspunsurile imune după administrarea vaccinurilor vii atenuate sau inactivate sunt suboptimale și descresc cu progresia bolii.
- Contraindicațiile generale la vaccinare includ un istoric de reacție anafilactică la o doză vaccinală anterioară sau encefalopatie inexplicabilă în decurs de 7 zile de la administrarea unei doze de vaccin anti-tuse convulsivă. Imunosupresia și sarcina reprezintă contraindicații la administrarea vaccinurilor vii atenuate.
- Ori de câte ori este posibil, se recomandă vaccinarea pacienților înaintea efectuării unui transplant. În general, nu se recomandă administrarea după transplant a vaccinurilor vii atenuate.

TABEL 51-1 Resurse web pentru informații privind vaccinurile

Site-uri web pentru informații despre vaccinuri	
http://www.cdc.gov/vaccines/	Vaccinuri & Imunizări (*Vaccines & Immunizations*) Centrul pentru Controlul și Prevenția Bolilor (*Centers for Disease Control and Prevention*)
www.immunize.org	Coaliția pentru Imunizare (*Immunization Action Coalition*)
www.nfid.org/	Fundația Națională pentru Bolile Infecțioase (*National Foundation for Infectious Diseases*)
www.cdc.gov/mmwr/	Morbiditate și Mortalitate. Raport Săptămânal (*Morbidity and Mortality Weekly Report*)
http://iom.nationalacademies.org/	Institutul de Medicină al Academiilor Naționale (*Institute of Medicine of the National Academies*)
http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/	Programul de Compensare a Prejudiciilor Vaccinale (*Vaccine Injury Compensation Program*)
http://www.chop.edu/service/vaccine-education-center/	Centrul de Educație Vaccinală (*Vaccine Education Center*) Spitalul de Copii din Philadelphia (*Children's Hospital of Philadelphia*)
http://vaers.hhs.gov/index	Sistemul de Raportare a Reacțiilor Adverse Vaccinale (*Vaccine Adverse Event Reporting System*)
Buletine informative recomandate	
www.immunize.org/express	Buletinul Coaliției pentru Imunizare (*The Immunization Action Coalition's newsletter*)
www.cdc.gov/mmwr/	Morbiditate și Mortalitate. Raport Săptămânal

TOXOIDUL DIFTERIC ADSORBIT ȘI ANATOXINA DIFTERICĂ

- Sunt disponibile 2 produse cu toxoid difteric, ce diferă prin cantitatea de antigen: vaccinul pentru uz pediatric (D) și vaccinul pentru adulți. Vaccinurile pentru adulți conțin o cantitate mai mică de antigen. Imunizarea primară se realizează cu D și este recomandat copiilor începând cu vârsta de 6 săptămâni. În general, D este administrat împreună cu vaccinul anti-tetanic și vaccinul anti-tuse convulsivă (DTaP) la 2, 4 și 6 luni, iar apoi la 15–18 luni și la 4–6 ani.
- În cazul adulților neimunizați se recomandă administrarea unei serii complete de trei doze de toxoid difteric. Primele două doze trebuie administrate la un interval de minimum 4 săptămâni, în timp ce a treia doză se administrează la 6–12 luni după cea de-a doua doză. O doză din serie trebuie să fie Tdap. Vaccinul combinat anti-tetanic–anti-difteric este recomandat adulților, deoarece conține o cantitate mai mică de toxoid difteric comparativ cu DTaP, având mai puține reacții adverse decât alte produse utilizate pentru imunizarea împotriva difteriei. Dozele rapel trebuie administrate la fiecare 10 ani.
- Efectele adverse induse de toxoidul difteric includ sensibilitate ușoară până la moderată, eritem și indurație la locul administrării.

TOXOIDUL TETANIC, TOXOIDUL TETANIC ADSORBIT ȘI IMUNOGLOBULINA ANTI-TETANICĂ

- Imunizarea primară împotriva tetanosului la copii se realizează simultan cu imunizarea anti-difterică și anti-tuse convulsivă, utilizând DTaP sau o altă asociere vaccinală ce include și alte antigene. Se administrează câte o doză de 0,5 ml la 2, 4, 6, respectiv între 12 și 15 luni.

TABEL 51–2 Profilaxia tetanosului

Istoric de vaccinare	Curat, Minor		Toate celelalte situații	
	Td[a]	TIG	Td[a]	TIG
Necunoscut sau mai puțin de trei doze	Da	Nu	Da	Da
Trei sau mai multe doze	Nu[a,b]	Nu	Nu[a,c]	Nu

[a]Pentru indivizii cu vârsta >10 ani, după vaccinul diftero-tetanic se recomandă să se mai administreze o singură doză de Tdap.
[b]Da, dacă au trecut mai mult de 10 ani de la ultima doză.
[c]Da, dacă au trecut mai mult de 5 ani de la ultima doză.

- Pentru copiii cu vârsta mai mare sau egală cu 7 ani sau pentru adulții care nu au fost imunizați anterior, se recomandă administrarea intramusculară (im.) a unei serii de trei doze de Td a câte 0,5 ml fiecare. Primele două doze se administrează păstrând un interval de 1–2 luni între ele, iar doza a treia se administrează la 6–12 luni de la doza a doua. Dozele rapel trebuie administrate la fiecare 10 ani.
- Dacă există indicație medicală, toxoidul tetanic poate fi administrat pacienților imunodeprimați.
- Ig anti-tetanică (TIg) este utilizată pentru a induce o imunizare pasivă după o plagă traumatică la persoanele neimunizate sau imunizate suboptimal (**Tabelul 51–2**). Se administrează im. o doză de 250–500 unități. Atunci când se administrează simultan cu toxoidul tetanic, se recomandă ca administrarea să se facă în regiuni anatomice diferite.
- Pentru tratamentul tetanosului se utilizează și TIg. În această schemă, se administrează im. o singură doză de 3 000–6 000 unități.

VACCINURI ANTI-*HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIP B

- În prezent, pentru imunizarea anti-*Haemophilus influenzae* tip b (Hib) se utilizează vaccinurile conjugate, obținute prin legarea covalentă a unui polizaharid sau a unui oligozaharid din poliribozilribitolfosfat (PRP) de o proteină transportoare.
- Vaccinurile conjugate anti-Hib sunt indicate pentru imunizarea de rutină a tuturor copiilor cu vârsta mai mică de 5 ani.
- Seria vaccinală primară constă în 3 doze a câte 0,5ml, administrate im. sugarilor, la vârsta de 2, 4 și 6 luni. Se recomandă administrarea unei doze de rapel la vârsta de 12–15 luni.
- Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 7 și 11 luni, care nu au fost vaccinați, se recomandă administrarea a trei doze de vaccin anti-Hib: două doze distanțate la un interval de 4 săptămâni și apoi o doză rapel la vârsta de 12–15 luni (păstrând cel puțin 8 săptămâni de la a doua doză). Pentru copiii nevaccinați cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 luni, se recomandă administrarea a două doze, distanțate la un interval de 2 luni. Pentru un copil cu vârsta mai mare de 15 luni este indicată o singură doză din oricare dintre cele patru vaccinuri conjugate.

VACCINURILE ANTI-HEPATITICE

- Informații referitoare la vaccinurile anti-hepatitice pot fi găsite în Capitolul 40.

VACCINUL ANTI-PAPILOMAVIRUS UMAN

- Vaccinurile anti-papilomavirus uman (HPV) sunt recomandate atât adolescenților cu vârsta cuprinsă între 11 și 12 ani, cât și femeilor cu vârsta cuprinsă între 13 și 26 de ani. De asemenea, se recomandă vaccinarea de rutină a bărbaților cu vârsta de până la 21 de ani. Pentru bărbații care au întreținut relații sexuale cu alți bărbați sau pentru indivizii imunodeprimați, se recomandă imunizarea anti-HPV până la vârsta de 26 de ani. Vaccinul se administrează într-o serie de 3 doze (0, 1–2 și 6 luni).
- Preparatele vaccinale sunt bine tolerate, reacțiile la locul de administrare, cefaleea și oboseala apărând comparabil cu grupul placebo.

VACCINUL GRIPAL

- Vezi Capitolul 41 pentru informații referitoare la vaccinarea antigripală.

VACCINUL RUJEOLIC

- Vaccinul rujeolic este un vaccin viu atenuat, care este administrat pentru imunizarea primară a persoanelor cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 luni sau mai mult, de obicei în combinația anti-rujeolă, anti-oreion, anti-rubeolă (ROR). O a doua doză este recomandată la vârsta de 4–6 ani.
- Nu se recomandă administrarea vaccinului pacienților imunodeprimați (cu excepția celor infectați cu HIV) sau gravidelor. Persoanele infectate cu HIV care nu au avut rujeolă în antecedente sau care nu au fost vaccinate anterior cu orice alt vaccin ce conține componenta rujeolică, ar trebui vaccinate, excepție făcând cazul în care există dovezi de imunosupresie severă.
- Cu excepția cazului în care se administrează simultan, nu se recomandă administrarea vaccinului rujeolic în decurs de o lună de la administrarea oricărui alt vaccin viu atenuat.
- Vaccinul rujeolic este indicat tuturor persoanelor născute după 1956 sau celor cărora le lipsește documentația medicală care să ateste infecția cu virus sălbatic: istoric medical sau buletine cu titrurile de anticorpi.

VACCINUL MENINGOCOCIC POLIZAHARIDIC

- Există două vaccinuri meningococice conjugate: Menactra, autorizat pentru vaccinarea persoanelor cu vârsta cuprinsă între 9 luni și 55 de ani, și Menveo, pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 55 de ani. Ambele vaccinuri sunt recomandate tuturor copiilor cu vârsta cuprinsă între 11 și 12 ani. O a doua doză ar trebui administrată la vârsta de 16 ani. Vaccinul mai este indicat populațiilor cu risc crescut, cum ar fi cele expuse la boala meningococică, cele aflate în mijlocul focarelor necontrolate, călătorilor într-o zonă cu boală meningococică hiperendemică epidemică, precum și persoanelor cu deficiențe ale căii terminale a sistemului complement sau cu asplenie. Pentru persoanele cu risc crescut, se recomandă reimunizarea la intervale de 5 ani. Vaccinul polizaharidic ar trebui rezervat pentru persoanele cu vârsta de peste 55 de ani, care necesită imunizare.
- Vaccinul polizaharidic se administrează subcutanat sub formă de doză unică de 0,5 ml, în timp ce vaccinul conjugat se administrează im.

VACCINUL URLIAN (ANTI-OREIONIC)

- Vaccinul urlian (de obicei, asociat cu componenta rujeolică și rubeolică sub forma ROR) este administrat începând de la vârsta de 12–15 luni. O a doua doză este recomandată înainte de intrarea în școala primară.
- Vaccinarea anti-urliană în două doze este recomandată copiilor de vârstă școlară, călătorilor internaționali, studenților și personalului medical născut după anul 1956.
- Vaccinarea post-expunere nu aduce niciun beneficiu.
- Nu este recomandată administrarea vaccinului urlian gravidelor sau pacienților imunocompromiși. Vaccinul nu ar trebui administrat în decurs de 6 săptămâni (preferabil 3 luni) de la administrarea de Ig.

VACCINUL ANTI-TUSE CONVULSIVĂ (ANTI-PERTUSSIS)

- Vaccinul acelular anti-tuse convulsivă este, de obicei, administrat în asociere cu toxoidul tetanic, respectiv difteric (ca și DTaP).
- Primovaccinarea se realizează în 4 doze, administrate la 2, 4, 6, respectiv 15–18 luni. Doza rapel este recomandată între 4 și 6 ani. Vaccinul anti-tuse convulsivă este administrat în asociere cu vaccinul anti-tetanic și anti-difteric (DTaP). Administrarea unui vaccin anti-tuse convulsivă (pertussis) acelular este recomandată de asemenea adolescenților, sub forma unui rapel, între 11 și 18 ani. Suplimentar, adolescenții ar trebui să primească un vaccin ce conține componenta pertussis împreună cu următoarea doză de toxoizi Td.

- La aproximativ 3–5% dintre indivizii vaccinați pot să apară reacții adverse sistemice, cum ar fi febra moderată. Foarte rar pot apărea și alte reacții post-vaccinale: febră mare, convulsii febrile, plâns persistent, stări asemănătoare șocului (episoade hipotone-hiporesponsive).
- Vaccinarea anti-tuse convulsivă are 2 contraindicații: (1) reacția anafilactică imediată la o doză anterioară și (2) encefalopatia apărută în primele 7 zile după o doză anterioară.

VACCINURILE PNEUMOCOCICE

- Vaccinul pneumococic polizaharidic conține un amestec de polizaharide capsulare a 23 dintre cele 83 cele mai răspândite tipuri de *Streptococcus pneumoniae* observate în Statele Unite (PPV23).
- Vaccinul pneumococic (PPV23) este recomandat pentru următoarele categorii de persoane imunocompetente:
  - ✓ Persoane cu vârsta de 65 de ani sau mai mult. Se recomandă revaccinarea în cazul în care o persoană a fost vaccinată de mai mult de 5 ani și avea mai puțin de 65 de ani în momentul vaccinării.
  - ✓ Persoanele cu boli cronice și vârsta cuprinsă între 2 și 64 de ani
  - ✓ Persoanele cu asplenie funcțională sau anatomică și vârsta cuprinsă între 2 și 64 de ani. În cazul programării splenectomiei, se recomandă administrarea vaccinului pneumococic cu cel puțin 2 săptămâni înainte de intervenția chirurgicală.
  - ✓ Persoanele cu vârsta cuprinsă între 2 și 64 de ani, care trăiesc în medii în care riscul bolii pneumococice invazive sau al complicațiilor acesteia este crescut. În această categorie nu sunt incluși personalul angajat din centrele de îngrijire de zi și copiii.
  - ✓ Persoanele cu vârsta cuprinsă între 19 și 64 de ani, fumătoare sau cu astm.
  - ✓ Persoanele cu implanturi cohleare.
- Vaccinarea anti-pneumococică (PPV23) este recomandată persoanelor imunocompromise în vârstă de cel puțin 2 ani, suferind de:
  - ✓ Infecție cu HIV
  - ✓ Leucemie, limfom, boala Hodgkin sau mielom multiplu
  - ✓ Malignitate generalizată
  - ✓ Sindrom nefritic cu insuficiență renală cronică
  - ✓ Pacienții aflați în tratament cu imunosupresoare
  - ✓ Pacienții cu transplant de organe sau de măduvă osoasă
- Deoarece copiii cu vârsta sub 2 ani nu dezvoltă un răspuns adecvat după vaccinarea cu vaccin pneumococic polizaharidic, pentru această categorie a fost formulat un vaccin polizaharidic conjugat (PCV).
- PCV 13 valent (PCV13) este administrat im., câte 0,5 ml la 2, 4 și 6 luni, cu un rapel între 12 și 15 luni. Copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani cu anemie falciformă (siclemie), disfuncție splenică, infecție cu HIV, imunodeprimare, implant cohlear sau pierderi de lichid cefalorahidian li se administrează o singură doză de PCV13. Vaccinul este autorizat și pentru administrarea la persoanele cu vârsta de 50 de ani și peste.

VACCINURILE ANTI-POLIOMIELITICE

- În prezent, în SUA sunt autorizate 2 tipuri de vaccin trivalent cu poliovirusuri: un vaccin inactivat (IPV) și un vaccin viu atenuat de uz oral (OPV). IPV este autorizat în SUA atât pentru vaccinarea primară, cât și pentru doza de rapel, în timp ce OPV este recomandat pentru vaccinarea în zonele din lume unde există poliovirus circulant.
- IPV se administrează copiilor cu vârste de 2, 4 și 6 până la 18 luni, cu o doză de rapel între 4 și 6 ani. Imunizarea anti-poliomielitică primară este recomandată tuturor copiilor și adulților tineri cu vârsta de maximum 18 ani. Principalele contraindicații la vaccinare sunt reprezentate de alergiile la orice componentă a vaccinului, inclusiv streptomicina, polimixina B și neomicina.

VACCINUL RUBEOLIC

- Se administrează împreună cu vaccinul rujeolic și urlian (ROR) la vârsta de 12–15 luni, cu un rapel la 4–6 ani.

- Vaccinul nu trebuie administrat pacienților imunodeprimați, dar se recomandă administrarea cât mai curând posibil nou-născuților HIV-pozitivi fără imunosupresie severă. Vaccinul nu trebuie administrat persoanelor cu reacții anafilactice la neomicină.
- Deși vaccinul nu a fost asociat cu sindromul congenital rubeolos, este contraindicată utilizarea acestuia în timpul sarcinii. Femeile ar trebui consiliate să nu rămână însărcinate timp de 4 săptămâni după vaccinare.

VACCINUL ANTI-VARICELĂ

- Vaccinul varicelos este recomandat tuturor copiilor cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 luni, administrându-se un rapel înainte de începerea școlii, la vârsta de 4–6 ani. De asemenea, este recomandat persoanelor care au depășit această vârstă, în cazul în care nu au antecedente de varicelă. În cazul persoanelor cu vârsta de 13 ani sau mai mult, se recomandă vaccinarea în 2 doze cu interval de 4–8 săptămâni între ele.
  - ✓ Vaccinul este contraindicat gravidelor și pacienților imunodeprimați.
  - ✓ În cazul copiilor asimptomatici sau cu simptome ușoare ale infecției cu HIV se recomandă două doze vaccinale, cu interval de 3 luni între ele.

VACCINUL ANTI-VARICELA-ZOSTER

- Vaccinul zosterian este recomandat indivizilor imunocompetenți cu vârsta de peste 60 de ani. Nu se recomandă utilizarea vaccinului la indivizii imunodeprimați, incluzând persoanele HIV-pozitive, cele cu cancer sau gravidele.
- Administrarea Ig varicela zoster se face pe cale im. (niciodată iv.).

IMUNOGLOBULINE

- Ig sunt disponibile în preparate destinate atât administrării im. (IGIM), cât și celei iv. (IGIV).
- În **Tabelul 51–3** sunt enumerate dozele de IGIM sugerate pentru diferite afecțiuni.
- Indicațiile utilizării IGIV sunt:
  - ✓ Imunodeficiențele primare simptomatice, incluzând atât deficitul de anticorpi, cât și deficiențele combinate
  - ✓ Purpura trombocitopenică idiopatică
  - ✓ Leucemia limfocitară cronică la pacienții care au suferit o infecție bacteriană gravă
  - ✓ Boala Kawasaki (sindromul limfo-cutaneo-mucos)
  - ✓ Infecția cu HIV pediatrică
  - ✓ Transplant alogenic de măduvă osoasă
  - ✓ Polineuropatia demielinizantă cronică inflamatorie și neuropatia motorie multifocală
  - ✓ Transplant renal care implică un recipient cu niveluri mari de anticorpi și un donator incompatibil ABO

TABEL 51–3 Indicații și doze pentru administrarea intramusculară a imunoglobulinelor în bolile infecțioase

Imunodeficiențe primare	1,2 ml/kg im., apoi 0,6 ml/kg la fiecare 2–4 săptămâni
Hepatita A - post-expunere	0,02 ml/kg im. în primele 2 săptămâni post-expunere, pentru vârsta <1 an sau >39 ani
Hepatita A - profilaxie	0,02 ml/kg im., dacă expunerea s-a făcut de mai puțin de 3 luni
	0,06 ml/kg im., dacă expunerea s-a făcut de maximum 5 luni
Hepatita B - expunere	0,06 ml/kg (preferabil imunoglobuline specifice anti-hepatită B, dacă s-a confirmat expunerea)
Rujeolă - expunere	0,25 ml/kg (doză maximă 15 ml) cât mai curând posibil
	0,5 ml/kg (doză maximă 15 ml) cât mai curând posibil pentru indivizi imunocompromiși

IMUNOGLOBULINA ANTI-RH(D)

- Ig anti-Rho(D) suprimă răspunsul imun şi formarea anticorpilor anti-Rho(D) în cazul femeilor Rho(D) negative sau D^u-negative, expuse la sânge Rho(D) pozitiv şi previne posibilitatea apariţiei eritroblastozei fetale în cazul sarcinilor ulterioare, cu făt Rho(D)-pozitiv.
- Când se administrează Ig anti-Rho(D) im. în decurs de 72 de ore de la naşterea la termen, aceasta reduce formarea anticorpilor anti-D de la 1% la 0,2%.
- Ig anti-Rho(D) este, de asemenea, utilizată la o femeie aflată în premenopauză şi căreia i s-a administrat din greşeală sânge sau derivate de sânge Rho(D)-pozitive.
- Ig anti-Rho(D) poate fi, de asemenea, utilizată după un avort spontan sau terapeutic, amniocenteză sau traumă abdominală în timpul sarcinii.

Pentru informaţii mai detaliate, a se vedea Capitolul 125, „Vaccines, Toxoids, and Other Immunobiologics", autor Mary S. Hayney, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Barbara G. Wells

CAPITOLUL 52

Boala Alzheimer

- *Boala Alzheimer* (BA), care include aproximativ 60% din totalitatea demențelor, este o patologie progresivă și fatală, de cauză necunoscută, care se caracterizează prin pierderea funcțiilor cognitivă și psihică, asociind și simptome comportamentale.

FIZIOPATOLOGIE

- Formele de BA determinate prin moștenirea unor gene dominante reprezintă mai puțin de 1% din totalitatea cazurilor. Mai mult de jumătate dintre cazurile de debut timpuriu cu determinare genetică dominantă sunt consecința unor modificări la nivelul cromozomilor 1, 14 sau 21. Susceptibilitatea genetică în cazul BA cu debut tardiv este legată în primul rând de unele mutații la nivelul genei care codifică apolipoproteina E (APOE), deși se consideră că și interacțiunea dintre mai multe gene și factori de mediu ar putea avea o influență.
- Factorii de risc asociați cu BA includ vârsta, capacitatea de rezervă scăzută a creierului, traumatismul cranian, sindromul Down, depresia, tulburarea cognitivă ușoară precum și factorii de risc pentru patologii vasculare cum sunt hipertensiunea arterială, valorile crescute ale homocisteinei, valorile crescute ale LDL-colesterolului, valorile scăzute ale HDL-colesterolului, obezitatea, sindromul metabolic și diabetul.
- Modificările specifice apărute în această patologie sunt ghemurile neurofibrilare (*neurofibrillary tangles* – NFT), plăcile de amiloid extracelulare din cortex și lobul temporal medial, degenerescența neuronală și sinaptică și atrofia corticală. Densitatea ghemurilor neurofibrilare se corelează cu severitatea demenței.
- Există mai multe mecanisme propuse pentru apariția acestor modificări: (1) agregarea β-amiloidului cu formarea plăcilor; (2) hiperfosforilarea proteinelor tau, ducând la formarea ghemurilor neurofibrilare; (3) insuficiența sinaptică și scăderea nivelurilor neurotrofinelor și a neurotransmițătorilor; (4) disfuncția mitocondrială și (5) stresul oxidativ. Ipoteza cascadei amiloidului susține că există un dezechilibru între producerea și eliminarea β-amiloidului, ceea ce duce la agregarea și acumularea acestei fracțiuni, rezultând BA. Rămâne în continuare de stabilit dacă acesta este sau nu mecanismul principal responsabil de apariția patologiei.
- În ceea ce privește deficitul neurotransmițătorilor, diminuarea activității colinergice este cea mai proeminentă și se corelează cu severitatea bolii. Scăderea numărului neuronilor colinergici pare să fie o consecință a patologiei și nu o cauză a ei.
- Alte modificări ale neurotransmițătorilor includ: (1) pierderea neuronilor serotoninergici din nucleii rafeului și a celor noradrenergici din locus ceruleus; (2) creșterea activității monoamin-oxidazei de tip B; (3) tulburări ale transmisiei glutamatergice la nivelul cortexului și la nivel limbic; (4) glutamatul, precum și ceilalți neurotransmițători excitatori pot avea un efect neurotoxic.

TABLOU CLINIC

- Afectarea cognitivă este graduală și include pierderi de memorie, afazie, apraxie, agnozie, dezorientare și scăderea funcției de execuție. Alte simptome care mai pot apărea sunt depresia, psihoza, agresivitatea, hiperactivitatea motorie, lipsa de cooperare, dromomania și atitudinea belicoasă. Pacienților le scade capacitatea de a-și purta singuri de grijă. În **Tabelul 52–1** sunt prezentate stadiile BA.

TABEL 52–1 Stadiile bolii Alzheimer

Ușoară (scor MMSE 26–21)	Pacientul prezintă dificultăți în rememorarea evenimentelor recente. Abilitățile de a gestiona banii, de a găti și de a efectua alte activități cotidiene scad. Pacienții se pot pierde în timp ce șofează. Încep să se retragă de la activitățile mai dificile și să renunțe la hobby-uri. E posibil să nege existența problemelor de memorie.
Moderată (scor MMSE 20–10)	Pacientul are nevoie de asistență în efectuarea activităților cotidiene. Este dezorientat temporal (dată, an și anotimp) frecvent. Capacitatea de a rememora evenimentele recente este mult scăzută. Posibil ca pacientul să uite anumite detalii întâmplate în trecut și să nu își amintească numele membrilor familiei sau ale prietenilor. Capacitatea funcțională a pacientului poate să fluctueze de la o zi la alta. În general, el neagă existența problemelor de sănătate. Poate să devină suspicios sau cu tendința de a plânge ușor. Pierde abilitatea de a șofa în condiții de siguranță. Frecvent pot să apară agitație, paranoia și idei delirante.
Severă (scor MMSE 9–0)	Pacientul pierde abilitatea de a vorbi, de a se deplasa sau de a se hrăni singur. Apare incontinența urinară și fecală. Are nevoie în permanență de asistență (24 de ore pe zi, 7 zile pe săptămână).

(MMSE, evaluarea statusului mintal prin utilizarea scalei Mini-Mental State Examination)

DIAGNOSTIC

- *The National Institute on Aging* și *Alzheimer Association* consideră BA ca fiind o afecțiune caracterizată printr-un spectru clinic larg, care debutează cu o fază preclinică asimptomatică progresând spre o fază preclinică simptomatică, și apoi spre faza de demență. BA este un diagnostic clinic care se bazează în mare parte pe simptomele identificate și pe dificultatea cu care pacientul își desfășoară activitățile zilnice, fapte relatate de pacientul însuși sau de îngrijitor.
- În viitor, metodele imagistice cerebrale îmbunătățite și biomarkerii validați, specifici pentru această patologie, vor permite stabilirea unui diagnostic mai precis, cu identificarea punctelor forte și a celor slabe din punct de vedere cognitiv și localizarea neuroanatomică a deficitelor.
- Pentru pacienții cu suspiciune de BA sunt necesare istoricul medical, examenul obiectiv și teste de laborator adecvate (vitamina B_{12} serică, folat, evaluarea funcției tiroidiene, hemoleucograma, electroliții serici și teste funcționale hepatice). Tomografia computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică ar putea fi, de asemenea, utile în stabilirea diagnosticului. Pentru a exclude alte patologii se justifică analiza lichidului cefalorahidian sau efectuarea unei electroencefalograme.
- Se recomandă obținerea de informații cu privire la medicamentele utilizate, abuzul de alcool sau de alte substanțe, antecedente familiale, antecedente traumatice, depresie sau traumatism cranian. Se exclud medicamentele care ar putea să contribuie la manifestarea simptomelor de demență (de ex., anticolinergice, sedative, hipnotice, opioide, antipsihotice și anticonvulsivante). Se exclud medicamentele care ar putea să contribuie la manifestarea simptomelor de delir (de ex., digoxină, antiinflamatoare nesteroidiene, antihistaminice H_2, amiodaronă, antihipertensive și corticosteroizi).
- Evaluarea statusului mintal prin utilizarea scalei *Folstein Mini-Mental State Examination* (MMSE) poate să ajute la stabilirea unui istoric de deficite în două sau mai multe arii cognitive la prima prezentare, pentru a putea evalua modificarea severității bolii în timp. Declinul mediu așteptat la un pacient netratat este de 2–4 puncte pe an.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: obiectivul principal al tratamentului BA este menținerea funcției cognitive a pacientului și a capacității lui de a efectua activitățile zilnice cât de mult posibil, iar obiectivul secundar este reducerea simptomelor psihice și comportamentale.
- În formele ușoare până la moderate, se ia în considerare utilizarea unui inhibitor de colinesterază și se crește treptat doza până la cea de întreținere. În formele moderate până la severe, se asociază memantină și se crește treptat doza până la doza de întreținere. Ca alternativă, se pot utiliza un inhibitor de colinesterază sau memantina în monoterapie. Tratamentul simptomelor comportamentale presupune suport psihic și intervenții comportamentale, tratamentul farmacologic utilizându-se doar atunci când este necesar.

TERAPIE NEFARMACOLOGICĂ

- Tulburările de somn, rătăcirile, incontinența urinară, agitația și agresivitatea trebuie să fie tratate prin intervenții comportamentale și de mediu, dacă acest lucru este posibil, de exemplu redirecționarea atenției pacientului și eliminarea factorilor stresanți sau declanșatori.
- După stabilirea diagnosticului, atât pacientul, cât și persoana care îl îngrijește trebuie educate cu privire la evoluția bolii, tratamentul disponibil, deciziile legale și la modificările stilului de viață care vor deveni necesare pe parcursul bolii, precum și cu privire la alte aspecte privind calitatea vieții.

TERAPIA FARMACOLOGICĂ A SIMPTOMELOR COGNITIVE

- Prevenția primară a BA poate să includă renunțarea la fumat, creșterea activității fizice precum și scăderea ponderală în caz de obezitate, controlul hipertensiunii și al diabetului zaharat. De asemenea, dieta mediteraneeană, precum și dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) pentru controlul hipertensiunii arteriale ar putea reduce riscul de declin cognitiv.
- Așteptări rezonabile în urma tratamentului ar fi încetinirea procesului de scădere a capacității de efectuare a activităților și întârzierea instituționalizării pacientului.
- Pacienții care răspund la tratament pot să piardă beneficiile acestuia odată cu întreruperea tratamentului.

Inhibitori de colinesterază

- **Tabelul 52–2** rezumă posologia inhibitorilor colinesterazei și a **memantinei**.
- Nu există studii care să evalueze eficacitatea comparativă. **Donepezilul, rivastigmina** și **galantamina** sunt indicate în stadiile ușoare și moderate de BA; donepezilul este indicat și în formele severe de BA.
- MMSE este util în context clinic pentru a măsura modificările funcției cognitive. În urma unui tratament eficace, scăderea scorului MMSE trebuie să fie mai mică de 2 puncte pe an.
- Cei trei inhibitori ai colinesterazei au eficacitate similară în formele ușoare și moderate de BA, beneficiul menținându-se între 3 și 24 de luni. Din cauza timpului scurt de înjumătățire, dacă tratamentul cu rivastigmină sau galantamină este întrerupt pentru câteva zile sau mai mult, e necesară creșterea treptată a dozelor, începând cu doza minimă. Creșterea treptată a dozelor pe durata mai multor luni crește tolerabilitatea tratamentului.
- Cele mai frecvente reacții adverse includ simptome gastrointestinale ușoare sau moderate (greață, vomă și diaree), incontinență urinară, vertij, cefalee, sincopă, bradicardie, slăbiciune musculară, sialoree și transpirații. Întreruperea bruscă a tratamentului poate să cauzeze agravarea simptomelor cognitive și comportamentale la unii pacienți. **Tabelul 52–3** prezintă reacțiile adverse și parametrii de monitorizare în timpul tratamentului.

Alte medicamente

- **Memantina** (Namenda) blochează neurotransmisia glutamatergică prin acțiunea antagonistă asupra receptorilor *N*-metil-D-aspartat, fapt ce poate preveni reacțiile excitotoxice. Este utilizată atât în monoterapie, cât și în combinație cu un inhibitor de colinesterază. Este indicată în tratamentul formelor moderate și severe de BA, dar nu și în formele ușoare. Nu este metabolizată hepatic și este în principal excretată ca atare în urină. Dozele trebuie ajustate la pacienții cu afectare renală. În general, este bine tolerată; reacțiile adverse includ constipație, confuzie, vertij și cefalee.

TABEL 52–2 Posologia medicamentelor utilizate pentru tratamentul simptomelor cognitive

Medicament	Denumire comercială	Doză inițială	Doze uzuale	Doza la populații speciale	Altele
Inhibitori de colinesterază					
Donepezil	Aricept, Aricept ODT	5 mg pe zi, seara	5–10 mg pe zi în formele ușoare și moderate de BA 10–23 mg pe zi în formele moderate și severe de BA	Nu e necesară ajustarea dozelor	Disponibile sub formă de: cpr., cpr. orodispersabile. Pot fi administrate înainte sau după masă. La doze de 23 mg pe zi au fost raportate scăderi ponderale.
Rivastigmină	Exelon, Exelon Plasture	1,5 mg de 2 ori/zi (cps., soluție orală) 4,6 mg pe zi (plasture transdermic)	3–6 mg de 2 ori/zi (cps., soluție orală) 9,5–13,3 mg pe zi (plasture transdermic)	Cps./soluție orală: afectare renală sau hepatică sau greutate corporală mică (≤50 kg [<110 lb]): posibil ca pacienții să tolereze doar doze scăzute. Plasture transdermic: în afectare hepatică ușoară sau moderată sau la pacienții cu greutate corporală mică se consideră o doză maximă de 4,6 mg pe zi.	Disponibilă sub formă de: cps., soluție orală, plasture transdermic. Administrare în timpul mesei Indicată și în tratamentul demenței asociate bolii Parkinson. Aplicarea mai multor plasturi concomitent a fost asociată cu spitalizare și deces.
Galantamină	Razadyne, Razdyne ER	4 mg de 2 ori/zi (cpr., soluție orală) 8 mg pe zi administrate dimineața (cps. cu cedare prelungită)	8–12 mg de 2 ori/zi (cpr., soluție orală) 16–24 mg (cps. cu cedare prelungită)	În cazul afectării renale sau hepatice moderate, doza zilnică maximă este de 16 mg. Nu este recomandată în cazul afectării renale sau hepatice severe.	Disponibilă sub formă de: cpr., soluție orală, cps. cu cedare prelungită. Administrare în timpul mesei.

Antagonist al receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA)					
Memantină	Namenda, Namenda XR	5 mg pe zi 7 mg pe zi (cps. cu cedare prelungită)	10 mg de 2 ori/zi 28 mg pe zi (cps. cu cedare prelungită)	În insuficiență renală severă se recomandă doze de întreținere de 5 mg de 2 ori/zi (cpr., soluție orală) sau 14 mg/zi (cps. cu cedare prelungită) În insuficiență hepatică severă se administrează cu precauție.	Disponibilă sub formă de: cpr., soluție orală, cps. cu cedare prelungită. Pot fi administrate înainte sau după masă. Pentru a ușura administrarea, capsulele cu cedare prelungită pot fi desfăcute și conținutul amestecat cu piure de mere.
Inhibitor de colinesterază + Antagonist al receptorului NMDA					
Memantine + Donepezil	Namzaric	28 mg/10 mg	14–28 mg/10 mg pe zi	În insuficiență renală reveră: 14 mg/10 mg pe zi	Disponibile sub formă de: memantină – cps. cu cedare prelungită și donepezil – cps. Pot fi administrate înainte sau după masă. Pentru a crește complianța la tratament, capsulele cu cedare prelungită pot fi desfăcute și conținutul amestecat cu piure de mere.

(ODT, comprimat orodispersabil [*orally disintegrating tablet*], cps., capsule; cpr. comprimate)

TABEL 52–3 Monitorizarea terapiei medicamentoase utilizate pentru tratamentul simptomelor cognitive

Medicament	Reacție adversă	Parametri de monitorizat	Observații
Galantamină	Reacții adverse cutanate severe (sindrom Stevens-Johnson și pustuloză exantematoasă generalizată acută)	Apariția rash-ului cutanat	Se întrerupe tratamentul la primul semn de erupție cutanată; se continuă tratamentul doar dacă se exclude relația de cauzalitate cu medicamentul. Dacă semnele/simptomele sugerează o reacție cutanată severă, se ia în considerare altă variantă de tratament și nu se reexpune pacientul la galantamină.
Rivastigmină	Dermatită alergică	Reacția cutanată depășește suprafața pe care a fost aplicat plasturele, dovezi ale unei reacții locale mai intense (eritem cu evoluție negativă, edem, papule, vezicule) și dacă simptomele nu scad în intensitate după 48 de ore de la îndepărtarea plasturelui.	Se întrerupe tratamentul dacă apar semne ale prezenței unei dermatite alergice diseminate. Pacienților care au suferit reacții cutanate la aplicarea plasturelui cu rivastigmină nu li se poate administra medicamentul nici pe cale orală; se recomandă testare alergologică și monitorizare medicală atentă.
Inhibitori de colinesterază	Vertij, sincopă, bradicardie, aritmii atriale, infarct miocardic, angină, convulsii, bloc sino-atrial și atrio-ventricular	Vertij, căderi, puls, tensiune arterială, modificări posturale ale tensiunii arteriale	Vertijul este de obicei ușor, tranzitoriu și nu are legătură cu problemele cardiovasculare. Se recomandă monitorizarea pulsului la inițierea tratamentului, în fiecare lună în timpul creșterii dozelor și ulterior, la fiecare 6 luni.
Inhibitori de colinesterază	Greață, vomă, diaree, anorexie și scădere în greutate	Greutate corporală și tulburări gastrointestinale	Se administrează cu mâncare pentru a reduce reacțiile gastrointestinale. În general, reacțiile adverse gastrointestinale sunt tranzitorii și apar la inițierea tratamentului, creșterea dozelor sau schimbarea terapiei. Aceste reacții gastrointestinale și de scădere în greutate au probabilitate mai mare de apariție la pacienții debilitați sau la cei cu greutate corporală <55 kg (<121 lb), mai ales la administrare de rivastigmină sau la creșterea dozei de donepezil la 23 mg pe zi. Reacțiile adverse gastrointestinale sunt mai puțin intense la administrarea formelor farmaceutice transdermice cu rivastigmină comparativ cu cele orale.

Inhibitori de colinesterază	*Ulcer peptic, hemoragii gastrointestinale*	Semne sau simptome de hemoragie gastrointestinală activă sau ocultă	Atenție deosebită în cazul pacienților cu risc crescut de dezvoltare a ulcerelor, cum ar fi cei cu istoric de boală ulceroasă sau cei ce utilizează concomitent și AINS.
Inhibitori de colinesterază	Insomnie, vise intense/anormale, coșmaruri	Tulburări de somn pe parcursul nopții, somnolență diurnă	Donepezilul poate fi administrat dimineața pentru a scădea riscul apariției tulburărilor de somn.
Memantină	Cefalee, confuzie, vertij, halucinații	Vertij, căderi, halucinații	Confuzia poate apărea în timpul creșterii dozelor și este de obicei tranzitorie. Memantina asociată inhibitorilor de colinesterază poate atenua efectele gastrointestinale ale acestora.
Memantină	Constipație	Tulburări gatrointestinale	

(AINS, antiinflamatoare nesteroidiene)

- Studiile nu susțin utilizarea **estrogenului** în prevenția sau tratamentul demenței.
- **Vitamina E** este studiată ca fiind utilă în prevenirea BA, însă nu este recomandată în tratamentul acesteia.
- Din cauza incidenței reacțiilor adverse, dar și a lipsei dovezilor clinice, **antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)** și **prednisona** nu sunt utilizate în tratamentul sau prevenția BA.
- Studiile cu **statine** nu au demonstrat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul sau prevenția BA.
- Din cauza lipsei dovezilor de eficacitate, a potențialelor reacții adverse (de ex., greață, vărsături, diaree, cefalee, vertij, neliniște, slăbiciune sau hemoragie) și a standardizării deficitare a produselor fitoterapice, ***Ginkgo biloba*** nu este recomandată pentru tratamentul sau prevenția BA.
- Utilizarea extractelor de ***Ginkgo biloba*** este contraindicată la pacienții care utilizează concomitent anticoagulante sau antiagregante plachetare și se utilizează cu precauție la cei care utilizează AINS.
- **Huperzina A** nu a fost studiată suficient și în acest moment nu este recomandată pentru tratamentul sau prevenția BA.

TERAPIA FARMACOLOGICĂ A SIMPTOMELOR NON-COGNITIVE

- Farmacoterapia simptomelor non-cognitive se adresează tratamentului psihozelor, comportamentului inadecvat sau agresiv și depresiei.
- Recomandările generale de tratament includ: (1) se intervine în primul rând asupra mediului înconjurător, terapia farmacologică administrându-se doar dacă este necesar; (2) se identifică și se corectează cauzele care stau la baza comportamentului agresiv, atunci când este posibil; (3) se începe cu doze scăzute, care se cresc treptat; (4) se monitorizează pacienții; (5) se încearcă în mod periodic scăderea dozelor și întreruperea tratamentului; (6) se documentează evoluția pacientului.
- Se evită medicația psihotropă anticolinergică, deoarece ar putea agrava funcția cognitivă a pacientului.

Inhibitori de colinesterază și memantină

- **Inhibitorii de colinesterază** și **memantina**, atât în monoterapie, cât și în combinație, au dovedit o îmbunătățire modestă a simptomelor comportamentale de-a lungul timpului, însă este posibil să nu reducă semnificativ agitația acută ce apare în această patologie.

Antipsihotice

- Medicația antipsihotică este utilizată în mod tradițional pentru comportamentul agresiv și simptomele neuropsihiatrice ale pacienților cu BA, însă riscurile și beneficiile trebuie să fie evaluate cu atenție.
- O meta-analiză a demonstrat că doar 17–18% dintre pacienții cu demență au prezentat un răspuns modest la antipsihoticele atipice. Avantajele lor au fost însă contrabalansate de reacțiile adverse (somnolență, simptome extrapiramidale, tulburări de mers, agravarea simptomelor cognitive, evenimente cerebro-vasculare și risc crescut de deces [a se vedea atenționarea de tip triunghi negru]). O sinteză sistematică și o meta-analiză au arătat o îmbunătățire semnificativă a simptomelor comportamentale la pacienții tratați cu **aripiprazol**, **olanzapină** și **risperidonă**.
- Antipsihoticele tipice, în comparație cu cele atipice, pot să producă de asemenea și o ușoară creștere a riscului de deces, mai multe efecte extrapiramidale grave și hipotensiune arterială.
- Tratamentul cu substanțe antipsihotice la pacienții cu BA rareori ar trebui să depășească 12 săptămâni.

Antidepresive

- Demența și depresia au multe simptome comune, aceasta din urmă putând fi dificil de diagnosticat la un pacient cu BA, mai ales în stadii tardive de evoluție a bolii.
- În general, la pacienții cu BA asociată cu depresie se recomandă **inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)**, cele mai bune dovezi clinice existând pentru **sertralină** și **citalopram**. **Antidepresivele triciclice** sunt, de obicei, evitate.

Alte medicamente

- Utilizarea **benzodiazepinelor** nu este recomandată, cu excepția indicației „la nevoie" în cazul episoadelor de agitație acută.
- **Carbamazepina, acidul valproic** și **gabapentina** ar putea reprezenta alternative de tratament pentru agitație, însă dovezile sunt contradictorii.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- La prima anamneză se discută atât cu pacientul, cât și cu persoana care îl îngrijește, pentru a identifica simptomele țintă; se definesc obiectivele tratamentului; se documentează statusul cognitiv, statusul fizic, performanțele funcționale, dispoziția, procesele de gândire și comportamentul.
- Se utilizează scala MMSE pentru evaluarea simptomelor cognitive, scala *Bristol Activities of Daily Living* pentru observarea afectării vieții de zi cu zi și chestionarul *Neuropsychiatric Inventory* pentru evaluarea tulburărilor comportamentale și cuantificarea modificărilor simptomatologiei și funcționalității.
- Se monitorizează pacientul pentru a se identifica eventualele reacții adverse. Reacțiile adverse specifice monitorizate, metoda și frecvența de monitorizare ar trebui înregistrate.
- Se verifică eficacitatea terapiei, reacțiile adverse, aderența la tratament și necesitatea ajustării dozelor la o lună de la inițierea tratamentului și ulterior, cel puțin o dată la 6 luni. Pot fi necesare câteva luni până la un an de tratament pentru a stabili dacă medicația utilizată este eficace în cazul simptomelor cognitive.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 54, „Alzheimer's Disease", autori Emily P. Peron, Patricia W. Slattum, Kacie E. Powers și Sarah E. Hobgood, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Epilepsia

CAPITOLUL 53

- *Epilepsia* este definită prin apariția a cel puțin două episoade de criză neprovocate, cu sau fără convulsii (contracții violente, involuntare ale musculaturii striate), la o distanță de cel puțin 24 de ore, adesea cu consecințe neurobiologice, cognitive, psihologice și sociale. Un episod convulsiv apare ca urmare a unei descărcări excesive la nivelul neuronilor corticali și traseul electroencefalogramei (EEG) evidențiază modificări ale activității electrice cerebrale.

FIZIOPATOLOGIE

- Episoadele convulsive apar ca urmare a unei stimulări excesive sau a afectării inhibiției activității neuronilor. Inițial, un număr mic de neuroni prezintă o activitate anormală. Prin creșterea conductivității normale a membranei neuronale și scăderea curenților sinaptici inhibitori, starea de excitabilitate se extinde la nivel local (convulsii focale) sau pe o suprafață mai mare (criză generalizată). Crizele epileptice rezultă numai atunci când se produce o descărcare neuronală excesivă sincronizată.
- Mecanismele care pot contribui la hiperexcitabilitatea sincronă includ (1) modificări ale canalelor ionice la nivelul membranelor neuronale, (2) modificări biochimice ale receptorilor, (3) modularea sistemelor de mesageri secundari și a exprimării genice, (4) modificări ale concentrațiilor ionice extracelulare, (5) modificări ale traficului vezicular și eliberării neurotransmițătorilor, (6) alterări în recaptarea și metabolizarea neurotransmițătorilor și (7) modificarea raportului și a funcției circuitelor inhibitoare.

TABLOU CLINIC

- **Tabelul 53–1** prezintă clasificarea sindroamelor electroclinice și a altor tipuri de epilepsie, realizată de *International League Against Epilepsy* (ILAE). **Figura 53–1** prezintă terminologia ILAE pentru clasificarea crizelor.
- Mulți pacienți, în special cei cu crize convulsive cu debut focal, cu tulburări cognitive sau crize tonico-clonice generalizate (TCG) sunt amnezici cu privire la evenimentul convulsiv.

SIMPTOME ȘI SEMNE

- Simptomele depind de tipul convulsiei și de locul unde apare descărcarea electrică anormală. Deși convulsiile pot avea aspecte variate de la un pacient la altul, ele tind să fie stereotipizate la același individ.
- Convulsiile focale (convulsiile parțiale) încep într-o singură emisferă cerebrală și, dacă nu devin secundar generalizate (de ex., evoluează spre o descărcare bilaterală), duc la o criză asimetrică. Convulsiile focale se manifestă ca modificări ale funcțiilor motorii (de ex., tresăriri sau tremurături), senzoriale (de ex., amorțeli sau furnicături) sau simptome somatosenzoriale, tulburări de comportament sau automatisme. Episoadele focale fără tulburări cognitive (denumite anterior convulsii parțiale simple) nu sunt asociate cu o afectare a stării de conștiență. În crizele focale cu tulburări cognitive (anterior numite convulsii parțiale complexe), există o afectare a stării de conștiență și pacientul nu-și amintește evenimentul.
- Convulsiile de tip absență apar, în general, la copii mici sau la adolescenți și prezintă un debut brusc, cu întreruperea activităților în curs de desfășurare, privire în gol și, eventual, o rotație scurtă în sus a ochilor. Există doar o perioadă foarte scurtă (secunde) de stare de conștiență modificată. Crizele de tip absență au o caracteristică de două până la patru cicluri pe secundă și un traseu EEG cu unde lente.
- Convulsiile TCG sunt episoade convulsive majore, întotdeauna asociate cu o pierdere a stării de conștiență. Simptomele motorii sunt bilaterale. Crizele TCG pot fi precedate de simptome premergătoare (de tip aură). O criză tonico-clonică ce este precedată de o aură este probabil o criză focală care evoluează spre o criză secundar generalizată. Crizele tonico-clonice încep cu o contracție tonică scurtă a mușchilor urmată de o perioadă de rigiditate și mișcări clonice. Pacientul poate pierde controlul sfincterelor, își poate mușca limba sau poate deveni cianotic. Episodul este de obicei urmat de un somn profund.

TABEL 53–1 Clasificarea sindroamelor electroclinice și a altor tipuri de epilepsie conform ILAE 2010

I. **Sindroame electroclinice** (cu exemple clasificate după vârsta de debut)
Copil mic:
Sindromul West
Sindromul Dravet
Copil:
Convulsii febrile plus (CF+)
Sindromul Lennox-Gastaut
Criza de tip absență la copii
Adolescent-Adult:
Epilepsia mioclonică juvenilă (EMJ)
Epilepsia mioclonică progresivă (EMP – inclusiv Lafora)
Epilepsia doar cu convulsii generalizate tonico-clonice

II. **Localizări particulare** (cu exemple):
Epilepsia de lob temporal medial cu scleroza hipocampului

III. **Epilepsii atribuite și organizate după cauze structural-metabolice** (exemple):
Malformații în dezvoltarea corticală
Scleroză tuberoasă
Tumori
Traumatism
Accident vascular cerebral

IV. **Epilepsii de cauză necunoscută**

- Între episoadele convulsive nu există în mod obișnuit simptome patognomonice obiective de epilepsie.
- Convulsiile mioclonice sunt contracții musculare scurte (fasciculații) ale feței, trunchiului și extremităților. Acestea pot fi evenimente izolate sau repetate rapid. Nu există nicio modificare a stării de conștiență.
- În crizele atonice (semnul distinctiv al sindromului Lennox-Gastaut), apare o pierdere bruscă a tonusului muscular, care poate fi descrisă ca o cădere a capului, căderea unui membru sau prăbușirea pacientului la pământ.

DIAGNOSTIC

- Se solicită pacientului și familiei să caracterizeze convulsia prin semne/simptome, modul declanșării crizei, frecvența, durata, factorii de precipitare, momentul apariției, prezența unei aure, afectarea stării de conștiență, activitatea ictală și starea postictală.
- Examenul obiectiv, neurologic și testele de laborator pot identifica etiologia.
- Potrivit ILAE, o persoană se consideră a avea epilepsie dacă are (1) cel puțin două episoade convulsive neprovocate (sau reflexe), care apar la mai mult de 24 de ore unul de celălalt; (2) o criză neprovocată (sau reflexă) și o probabilitate de apariție a convulsiilor suplimentare de cel puțin 60% după 2 convulsii neprovocate, ce apar în următorii 10 ani; sau (3) diagnosticul unui sindrom epileptic.

TESTE DE LABORATOR

- În unele cazuri, în special după convulsiile TCG, nivelurile serice de prolactină pot fi ridicate tranzitor. Un nivel seric crescut de prolactină înregistrat într-un interval de 10 până la 20 de minute după o serie de convulsii tonico-clonice poate ajuta la diferențierea activității convulsive de pseudoconvulsii, dar nu și de o sincopă.
- Se pot face teste de laborator (SMA-20 [analiza multichannel secvențială], hemoleucograma, analiza urinei și examene biochimice sanguine speciale) pentru a exclude cauzele tratabile ale convulsiilor (hipoglicemie, modificări serice ale concentrației de electroliți, infecții etc.) care nu sunt specifice în epilepsie. O puncție lombară poate fi indicată dacă există febră.

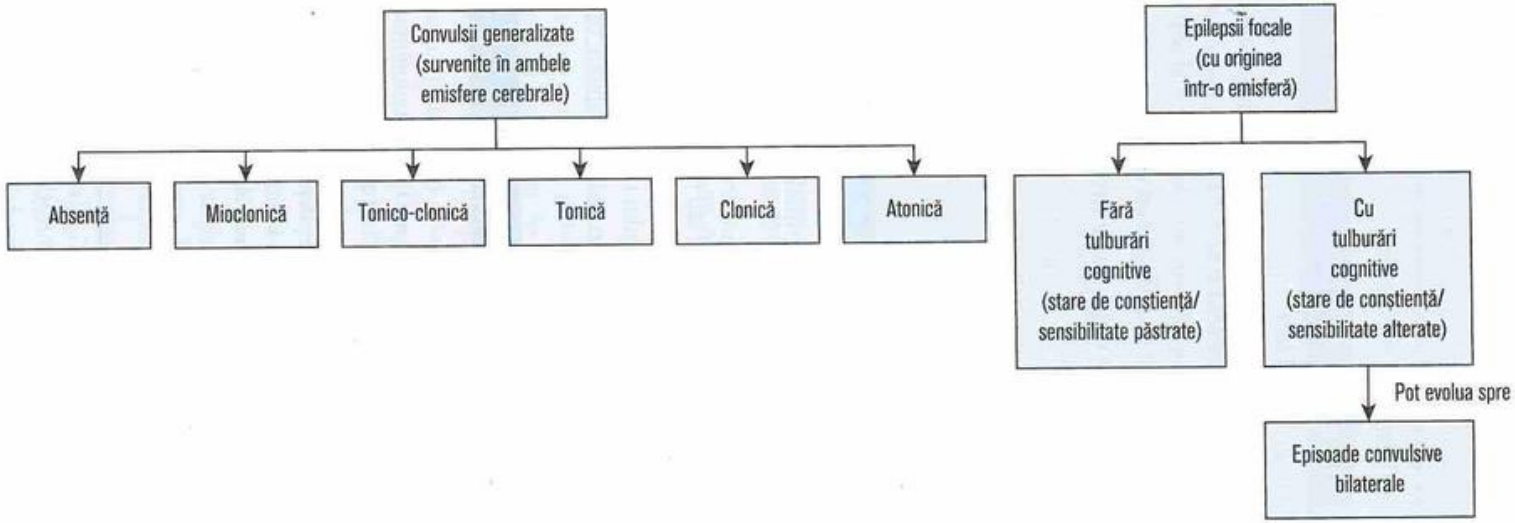


FIGURA 53–1. Terminologia revizuită pentru clasificarea crizelor, conform ILAE 2010

ALTE TESTE DE DIAGNOSTIC

- EEG este foarte utilă în diagnosticul diferitelor tulburări convulsive, dar activitatea epileptiformă se regăsește doar la aproximativ 50% dintre pacienții cu epilepsie.
- Deși rezonanța magnetică este foarte utilă (în special pentru lobii temporali), tomografia computerizată nu este, în general, utilă, cu excepția evaluării inițiale a unei tumori cerebrale, a unei hemoragii cerebrale sau a unei leziuni de țesut cerebral.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: controlarea sau reducerea frecvenței și a severității crizelor, diminuarea reacțiilor adverse și asigurarea complianței la tratament, permițând pacientului să trăiască o viață cât mai normală posibil. Suprimarea completă a crizelor trebuie să fie contrabalansată de gradul de tolerabilitate al efectelor adverse ale medicamentelor, iar pacientul trebuie să fie implicat în realizarea acestui echilibru. Efectele adverse și comorbiditățile (de ex., anxietatea și depresia), precum și problemele sociale (de ex., conducerea unui autovehicul, siguranța la locul de muncă, relațiile interumane și stigmatizarea socială) au un impact semnificativ asupra calității vieții.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

- Alegerea terapiei depinde de tipul convulsiei și de clasificarea epilepsiei (**Tabelul 53–2**), de efectele adverse specifice medicamentului și de caracteristicile pacientului. **Figura 53–2** prezintă un algoritm sugerat pentru tratamentul epilepsiei.
- Inițierea tratamentului se face cu monoterapie. Aproximativ 65% dintre pacienți pot fi menținuți în monoterapie, deși nu întotdeauna fără a mai prezenta convulsii.
- Până la 60% dintre pacienții cu epilepsie sunt necomplianți la terapie; acesta este motivul cel mai frecvent pentru eșecul tratamentului.
- Unii medici inițiază tratamentul cu medicamente anticonvulsivante (MAC) după o criză neprovocată, alții după o criză neprovocată asociată cu descărcări epileptiforme EEG. Alții așteaptă să apară o a doua criză neprovocată. Pacienții care au suferit două sau mai multe crize convulsive ar trebui, în general, să înceapă tratamentul cu MAC.
- Se recomandă pacientului un jurnal pentru monitorizarea crizelor și a reacțiilor adverse.
- Tratamentul cu MAC se inițiază cu doze mici, care se cresc treptat până la o doză moderată. Dacă convulsiile persistă, se crește până la o doză maximă. Dacă primul MAC este ineficient sau determină reacții adverse intolerabile, se asociază un al doilea MAC (preferabil cu un mecanism de acțiune diferit), apoi se reduce doza și se întrerupe administrarea medicamentului ineficient sau care nu este tolerat. Dacă al doilea MAC este ineficient, poate fi indicată politerapia.
- La pacienți vârstnici, terapia se inițiază cu o doză mai mică, care se crește mai lent.
- Factorii favorizanți, care permit întreruperea cu succes a tratamentului cu MAC, includ: o perioadă fără convulsii de 2 până la 4 ani, controlul complet al convulsiilor în decurs de 1 an de la debut, apariția convulsiilor după vârsta de 2 ani și înainte de vârsta de 35 de ani, precum și un traseu EEG și o examinare neurologică normale. Factorii de risc pentru recurențe după întreruperea MAC includ: un istoric cu episoade convulsive repetate, episoade repetate de status epilepticus, o combinație de tipuri diferite de convulsii și apariția unor tulburări psihice. În conformitate cu ghidurile Academiei Americane de Neurologie (*American Academy of Neurology*), întreruperea administrării unui MAC poate fi luată în considerare la pacienții fără convulsii timp de 2 până la 5 ani, dacă există un singur tip de convulsii focale sau convulsii primare generalizate, dacă examenul neurologic și IQ sunt normale și dacă traseul EEG a fost normalizat prin tratament. Întotdeauna, tratamentul anticonvulsivant se întrerupe treptat.

MECANISM DE ACȚIUNE

- Mecanismele de acțiune ale majorității MAC includ: efecte asupra cineticii canalelor ionice (sodiu și calciu), intensificarea neurotransmisiei inhibitoare (creșterea GABA la nivelul SNC) și modularea neurotransmisiei excitatorii (scăderea sau antagonizarea glutamatului și aspartatului). MAC eficiente în TCG și convulsii focale funcționează probabil prin întârzierea reactivării canalelor de sodiu după activare. Medicamentele care reduc curenții corticotalamici la nivelul canalelor de calciu de tip T sunt eficiente împotriva crizelor generalizate de tip absență.

TABEL 53-2 Medicamente de elecție în tulburări convulsive specifice

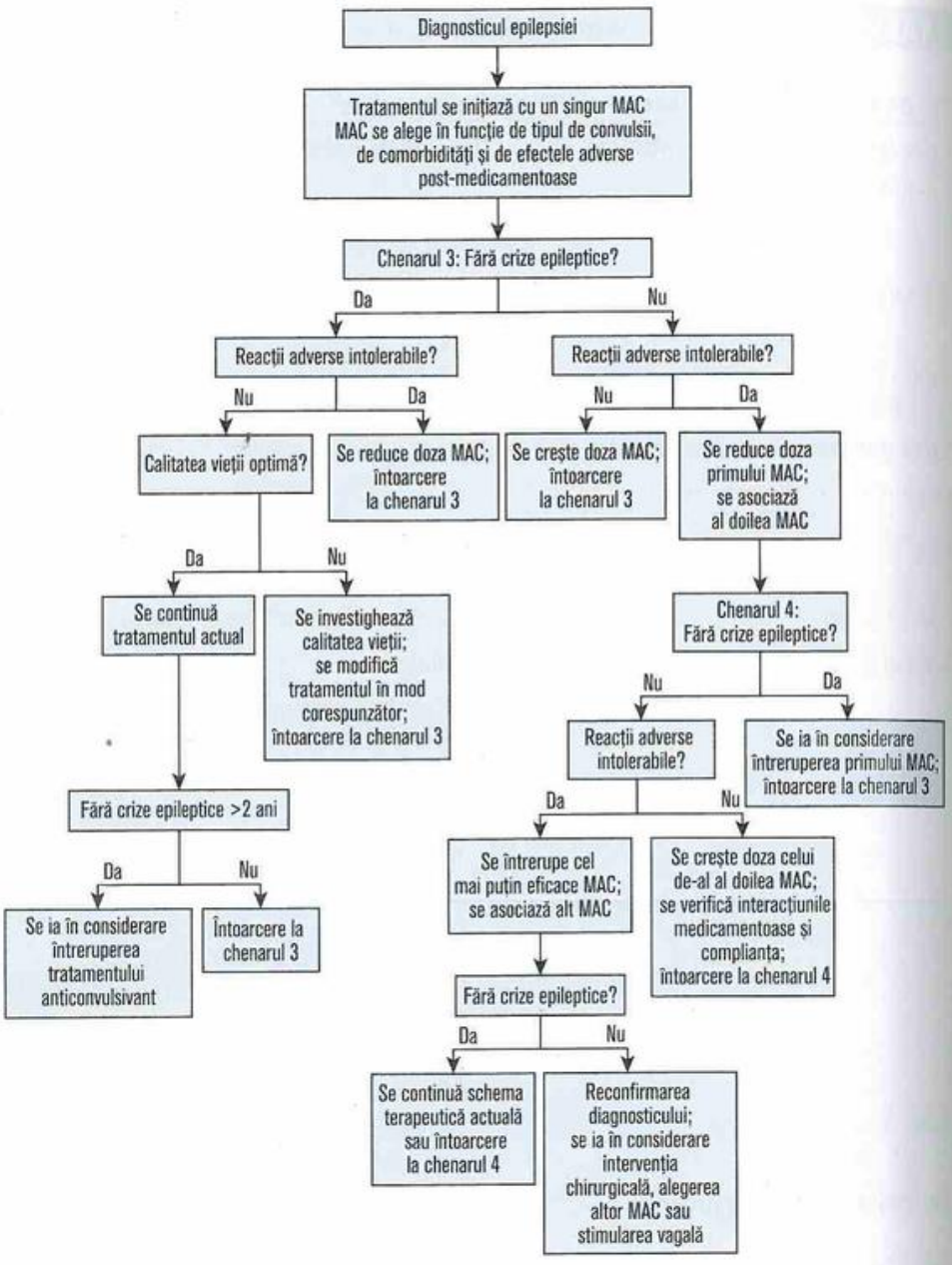
Tip de convulsie	Medicamente eficace[a]	Medicamente alternative[b]	Observații
Convulsii focale (recent diagnosticate)			
Ghiduri SUA	*Adolescenți și adulți:* Carbamazepină Gabapentină Oxcarbazepină Fenobarbital Fenitoină Topiramat Acid valproic		*Aprobate de FDA:* Carbamazepină Lacosamidă Fenobarbital Fenitoină Topiramat Acid valproic
Ghiduri ILAE	*Adulți:* Carbamazepină Fenitoină* Acid valproic* Levetiracetam Zonisamidă	*Adulți:* Gabapentină Lamotrigină Oxcarbazepină Fenobarbital Topiramat Vigabatrină	*Potențial eficace:* Carbamazepină Primidonă *reacțiile adverse fac ca aceste MAC să nu fie considerate de primă intenție*
	Copii: Oxcarbazepină	*Copii:* Fenobarbital Fenitoină Topiramat Acid valproic Carbamazepină	*Potențial eficace* Clonazepam Clobazam Lamotrigină Vigabatrină Zonisamidă
	Vârstnici: Gabapentină Lamotrigină	*Vârstnici:* Carbamazepină	*Potențial eficace:* Topiramat Acid valproic
Panel de experți SUA 2005	Carbamazepină Lamotrigină Oxcarbazepină	Levetiracetam	
Epilepsii focale (refractare la monoterapie)			
Ghiduri SUA	Lamotrigină Oxcarbazepină Topiramat		*Aprobate de FDA:* Carbamazepină Lamotrigină Oxcarbazepină Fenobarbital Fenitoină Topiramat Acid valproic
Crize epileptice focale (refractare la monoterapie)			
Ghiduri SUA	*Adulți:* Gabapentină Lamotrigină Levetiracetam Oxcarbazepină Tiagabină Topiramat Zonisamidă *Copii:* Gabapentină Lamotrigină Oxcarbazepină Topiramat		*Aprobate de FDA:* Carbamazepină Gabapentină Lamotrigină Levetiracetam Oxcarbazepină Fenobarbital Fenitoină Pregabalină Tiagabină Acid valproic Vigabatrină Zonisamidă

(continuare)

TABEL 53–2 Medicamente de elecție în tulburări convulsive specifice (*continuare*)

Tip de convulsie	Medicamente eficace[a]	Medicamente alternative[b]	Observații
Crize generalizate de tip absență (recent diagnosticate)			
Ghiduri SUA	Lamotrigină		*Aprobate de FDA:* Etosuximidă Acid valproic
Ghiduri ILAE	Etosuximidă Acid valproic	Lamotrigină	Gabapentina este ineficientă
Panel de experți SUA 2005	Etosuximidă Acid valproic	Lamotrigină	
Crize generalizate tonico-clonice			
Ghiduri SUA	Topiramat		*Aprobate de FDA:* Lamotrigină Levetiracetam Topiramat Perampanel
Ghiduri ILAE	*Adulți* Niciunul	*Adulți:* Carbamazepină* Lamotrigină Oxcarbazepină Fenobarbital Fenitoină* Topiramat Acid valproic	*poate precipita alte crize generalizate – precauții în utilizare
		Copii: Carbamazepină* Fenobarbital Fenitoină* Topiramat Acid valproic	*Potențial eficace:* Oxcarbazepină *poate precipita alte crize generalizate – precauții în utilizare
Panel de experți SUA 2005		Lamotrigină Topiramat	
Epilepsie mioclonică juvenilă			
Ghiduri ILAE	Niciunul	Clonazepam Lamotrigină Levetiracetam Acid valproic Zonisamidă	
Ghiduri ILAE	Acid valproic	Levetiracetam Topiramat Zonisamidă	

(ILAE, Liga Internațională Împotriva Epilepsiei [*International League Against Epilepsy*])
[a]Include medicamente probabil eficace pe baza dovezilor de nivel A sau B.
[b]Include medicamente posibil eficace pe baza dovezilor inferioare nivelului A sau B.



(MAC, medicament anticonvulsivant)

FIGURA 53-2. Algoritm pentru tratamentul epilepsiei

PARTICULARITĂȚI ALE TERAPIEI LA PACIENȚII DE SEX FEMININ

- **Estrogenul** are un efect de activare a crizelor, în timp ce **progesteronul** are un efect protector împotriva crizelor convulsive. MAC cu efect inductor enzimatic (de ex., **fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, topiramat, oxcarbazepină** și, posibil, **rufinamidă, lamotrigină, clobazam** și **felbamat**) pot determina eșecul tratamentului la femeile care utilizează **contraceptive orale**; se recomandă o formă suplimentară de contracepție dacă apare sângerarea de întrerupere. Se sugerează că femeile care fac tratament cu aceste MAC ar trebui să utilizeze o doză dublă de contraceptiv de urgență.
- Pentru epilepsia catamenială (convulsii chiar înainte sau în timpul menstruației) sau convulsii care apar la momentul ovulației, ar trebui să se încerce mai întâi tratamentul anticonvulsivant convențional, dar trebuie luată în considerare suplimentarea intermitentă cu doze mai mari de

MAC sau benzodiazepine. **Acetazolamida** a fost utilizată cu succes limitat. **Agenții progestativi** pot fi, de asemenea, eficace.

- Adesea, frecvența crizelor epileptice se reduce la menopauză.
- Femeile cu epilepsie care nu au avut convulsii timp de 9 până la 12 luni înainte de a rămâne însărcinate au șanse de 84% până la 92% de a nu dezvolta convulsii în timpul sarcinii. Fluctuațiile concentrațiilor plasmatice ale MAC pe parcursul sarcinii pot fi determinate de reducerea motilității gastrice, grețuri și vărsături, creșterea volumului de distribuție a medicamentelor, eliminarea renală crescută, modificarea activității enzimelor hepatice sau modificări în legarea de proteinele plasmatice.
- Monoterapia este preferată în timpul sarcinii. Clearance-ul pentru **fenitoină, carbamazepină, lamotrigină, oxcarbazepină** și **levetiracetam** crește în timpul sarcinii, iar legarea de proteinele plasmatice poate fi redusă. Concentrațiile serice ale **fenobarbitalului, primidonei, etosuximidei** și ale **acidului valproic** pot fluctua, de asemenea, în timpul sarcinii. Concentrațiile serice ale MAC, în special ale **lamotriginei**, trebuie monitorizate îndeaproape în timpul sarcinii. Incidența reacțiilor adverse ale MAC este crescută la femeile gravide, incluzând un risc crescut de malformații congenitale majore (MCM).
- **Acidul valproic** este asociat cu un risc de apariție al MCM de 3,5 până la 4 ori mai mare decât în cazul gravidelor care nu au epilepsie. Există, de asemenea, un risc crescut de dezvoltare a efectelor de dezvoltare neuro-psihică, incluzând tulburări cognitive la copiii expuși la acidul valproic *in utero*. **Acidul valproic** nu ar trebui utilizat în timpul sarcinii, iar atunci când, totuși, se administrează, dozele nu trebuie să depășească 500–600 mg pe zi.
- Utilizarea **topiramatului** în timpul sarcinii a fost asociată cu apariția fantei palatine, cu o greutate mică la naștere a fătului și hipospadias.
- Efectele teratogene pot fi prevenite prin aportul adecvat de folați, deși nu sunt disponibile dovezi clare în acest sens. Se recomandă administrarea prenatală de vitamine asociate cu acid folic (0,4–5 mg/zi) pentru femeile aflate la vârstă fertilă și care este posibil să utilizeze MAC. Doze mai mari de folat trebuie utilizate la femeile care au născut anterior un copil cu defect de tub neural și la pacientele care fac tratament cu **acid valproic**.
- MAC cu legare redusă de proteinele plasmatice se vor acumula în laptele matern.
- Alte efecte negative ale crizelor convulsive materne sunt întârzierea creșterii copilului, retard psihomotor și mental. **Vitamina K**, administrată în ultima lună de sarcină, pe cale orală, în doză de 10 mg pe zi poate preveni tulburările hemoragice neonatale. Alternativ, vitamina K poate fi administrată parenteral nou-născutului la naștere.

FARMACOCINETICA ȘI CATEGORIILE SPECIALE DE PACIENȚI

- Caracteristicile farmacocinetice ale MAC sunt rezumate în **Tabelul 53–3**. Pentru grupele populaționale despre care se știe că prezintă o alterare a legării medicamentului de proteinele plasmatice, este mai utilă determinarea fracției libere a acestuia decât a celei totale, mai ales în cazul MAC cu legare puternică de proteinele plasmatice. Stările patologice care afectează legarea MAC de proteinele plasmatice includ insuficiența renală cronică, afecțiunile hepatice, hipoalbuminemia, arsurile, sarcina, malnutriția, interacțiunile medicamentoase prin deplasare de pe proteinele plasmatice și vârstele extreme (nou-născuții și vârstnicii). Monitorizarea fracției libere este utilă, în special, pentru **fenitoină**.
- Nou-născuții și sugarii prezintă o eliminare renală deficitară și o metabolizare mai lentă a medicamentelor, dar de la vârsta de 2–3 ani copiii pot metaboliza medicamentele chiar mai rapid decât adulții. Astfel, nou-născuții și sugarii necesită doze mai mici de MAC, dar copiii necesită doze mai mari comparativ cu adulții.
- La vârstnici sunt frecvent necesare doze mai mici de MAC, din cauza deteriorării funcției renale sau hepatice. Unii pacienți vârstnici au o sensibilitate crescută a receptorilor față de medicamentele active la nivelul SNC, ceea ce invalidează intervalul terapeutic acceptat. Vârstnicii utilizează adesea politerapie, fiind, astfel, mai predispuși la reacții adverse neurocognitive și interacțiuni medicamentoase în special pentru MAC care afectează sistemul CYP450 (de ex., **carbamazepina, fenitoina, acidul valproic** și **fenobarbitalul**). Hipoalbuminemia este frecventă la vârstnici, iar utilizarea MAC puternic legate de proteinele plasmatice (de ex., **acidul valproic**)

TABEL 53-3 Caracteristicile farmacocinetice ale medicamentelor anticonvulsivante

MAC	$t_{1/2}$ (ore)	Timpul până la starea staționară (zile)	Nemodificat (%)	V_D (l/kg)	Metaboliți cu importanță clinică	Legare de proteinele plasmatice (%)
Carbamazepină	12 M; 5–14 Co	21–28 până la finalizarea autoinducției	<1	1–2	10,11-epoxid	40–90
Clobazam	36–42	7–14	3	1,4	*N*-desmetilclobazam	80–90
Eslicarbazepină	13–20	4–5	67%	0,87	oxcarbazepină	<40
Etosuximidă	A 60; C 30	6–12	10–20	0,67	Nu	0
Ezogabină	7–11	3–4	36%	2–3	metabolit n-acetil	80
Felbamat	16–22	5–7	50	0,73–0,82	Nu	~25
Gabapentină[a]	5–40[b]	1–2	100	0,65–1,04	Nu	0
Lacosamidă	13	3	40	0,6	Nu	<15
Lamotrigină	25,4 M	3–15	10	1,28	Nu	40–50
Levetiracetam	7–10	2		0,7	Nu	<10
Oxcarbazepină	3–13	2		0,7	10-hidroxicarbazepină	40
Perampanel	105	14–21	74–80	77 l	Nu	95%–96%
Fenobarbital	A 46–136; C 37–73	14–21	20–40	0,6	Nu	50
Fenitoină	A 10–34; C 5–14	7–28	<5	0,6–8,0	Nu	90
Pregabalină	A 6–7[b]	1–2	90	0,5	Nu	0

Primidonă	*A 3,3–19; C 4,5–11*	*1–4*	*40*	*0,43–1,1*	*Fenobarbital*	*20*
Rufinamidă	6–10	2	4	0,8–1,2	Nu	26–35
Tiagabină	5–13		Neglijabil		Nu	95
Topiramat	18–21	4–5	50–70	0,55–0,8 (bărbat); 0,23–0,4 (femeie)	Nu	15
Acid valproic	A 8–20; C 7–14	1–3	<5	0,1–0,5	Poate contribui la apariția reacțiilor toxice	90–95 legături saturate
Vigabatrină	5–8	N/A	80	0,8	Nu	0
Zonisamidă	24–60	5–15	35	0,8–1,6	Nu	40–60

(A, adult; C, copil ; Co, terapie combinată; M, monoterapie; MAC, medicament anticonvulsivant ; N/A, nu se aplică deoarece efectele depind de enzimele inhibitorii; V_D, volum de distribuție)
[a]Biodisponibilitatea gabapentinei este dependentă de doză.
[b]Timpul de înjumătățire depinde de funcția renală.

poate deveni problematică. De asemenea, vârstnicii suferă modificări ale masei corporale, care pot afecta timpul de înjumătățire și volumul de distribuție al MAC administrat. **Lamotrigina** este adesea considerată un medicament de elecție pentru pacienții vârstnici cu crize convulsive cu debut focal, datorită eficacității și tolerabilității bune.

IMPORTANȚA MONITORIZĂRII CONCENTRAȚIILOR PLASMATICE

- În **Tabelul 53–4** sunt prezentate dozele și valorile țintă ale concentrațiilor plasmatice pentru MAC. Controlul manifestărilor convulsive poate apărea înainte de atingerea limitei inferioare a domeniului terapeutic al concentrațiilor plasmatice, iar la unii pacienți pot fi necesare concentrații plasmatice mai mari decât limita superioară a intervalului. Domeniul terapeutic pentru MAC poate fi diferit în funcție de tipul de convulsie (de ex., mai mare pentru convulsiile focale cu tulburări cognitive decât pentru crizele TCG). În practica clinică se impune determinarea concentrațiilor plasmatice optime pentru fiecare pacient. Determinările concentrațiilor plasmatice pot fi utile pentru a evidenția lipsa de eficacitate sau reducerea acesteia, stabilirea non-aderenței sau ajustarea posologiei la pacienții cu boală renală și/sau hepatică, la pacienții care primesc politerapie, la femeile însărcinate sau care utilizează **contraceptive orale**.

EFICACITATE TERAPEUTICĂ

- Multe dintre MAC noi au fost testate doar ca terapie adjuvantă, dar sunt utilizate frecvent și în monoterapie.
- Dovezi pentru o eficacitate comparabilă sunt în mare parte disponibile pentru agenții mai vechi și pentru câțiva dintre cei mai noi. În general, MAC noi par să aibă o eficacitate comparabilă cu medicamentele mai vechi, iar unele dintre ele sunt mai bine tolerate.
- Pentru **carbamazepină, etosuximidă, gabapentină, levetiracetam, oxcarbazepină, fenitoină, acid valproic** și **zonisamidă** există suficiente dovezi solide pentru a fi considerate eficace sau eficiente ca monoterapie inițială în anumite tipuri de convulsii.
- Unele MAC pot precipita sau pot agrava anumite tipuri de convulsii și se recomandă utilizarea acestor medicamente cu precauție la anumite categorii de pacienți. Exemple sunt **carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, fenitoina, tiagabina** și **vigabatrina** la copiii cu crize de tip absență sau epilepsie mioclonică juvenilă.
- După 12 luni de tratament, procentul de pacienți care nu mai prezintă convulsii este mai mare pentru cei la care s-au constatat doar convulsii TCG (48–55%), mai scăzut pentru cei care au avut doar convulsii focale (23–26%) și intermediar pentru cei care au fost diagnosticați cu convulsii mixte (25–32%).
- Rezistența la medicamente este definită ca un eșec al studiilor clinice adecvate pentru două scheme terapeutice cu MAC bine tolerate, alese și utilizate în mod corespunzător (fie ca monoterapie sau în combinație) pentru a obține oprirea susținută a convulsiilor.

REACȚII ADVERSE

- Reacțiile adverse ale MAC și monitorizarea acestora sunt prezentate în **Tabelul 53–5**. Reacțiile adverse dependente de concentrația plasmatică pot fi adesea atenuate prin scăderea dozei sau evitate prin creșterea lentă a dozei.
- Reacțiile adverse la nivelul SNC sunt frecvente și includ sedare, amețeli, tulburări de vedere, scăderea capacității de concentrare și ataxie.
- **Barbituricele** pot provoca mai frecvent tulburări cognitive decât alte MAC, iar la copii pot determina stări de excitație paradoxală. În general, agenții mai noi au un efect mai redus asupra funcției cognitive, cu excepția topiramatului.
- Cele mai cunoscute reacții idiosincrazice ale MAC sunt erupțiile cutanate, care pot progresa până la sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică. Alte reacții adverse înregistrate sunt hepatita, discraziile sanguine și insuficiența acută de organ.
- De obicei, dacă apare insuficiența acută de organ, aceasta se înregistrează în primele 6 luni de tratament anticonvulsivant.
- Studiile au constatat că există o puternică asociere între prezența unei mutații moștenite a genei HLA-B, HLA-B*1502, la pacienți asiatici și sud-asiatici și riscul apariției sindromului Stevens-Johnson, precum și a necrolizei epidermice toxice în timpul tratamentului cu **carbamazepină** (și, posibil, **fenitoină, lamotrigină** și **oxcarbazepină**). Această mutație apare la până

TABEL 53–4 *Posologia medicamentelor anticonvulsivante și domeniul terapeutic al concentrațiilor plasmatice*

Medicament	Denumire comercială	Doză inițială	Doze uzuale sau doză maximă	Observații Domeniul terapeutic al concentrațiilor plasmatice
Barbiturice				
Fenobarbital	Variate	1–3 mg/kg/zi (10–20 mg/kg DI)	180–300 mg	10–40 μg/ml[3] (43–172 μmol/l)
Primidonă	Mysoline	100–125 mg/zi	750–2000 mg	5–10 μg/ml (23–46 μmol/l)
Benzodiazepine				
Clobazam	Onfi	≤30 kg 5 mg/zi; >30 kg 10 mg/zi	≤30 kg până la 20 mg; >30 kg până la 40 mg	0,03–0,3 ng/ml (0,1–1,0 nmol/l)
Clonazepam	Klonopin	1,5 mg/zi	20 mg	20–70 ng/ml (67–233 pmol/l)
Diazepam	Valium	Oral: 4–40 mg iv.: 5–10 mg	Oral: 4–40 mg iv.: 5–30 mg	100–1000 ng/ml (0,4–3,5 μmol/l)
Lorazepam	Ativan	Oral: 2–6 mg iv.: 0,05 mg/kg im.: 0,05 mg/kg	Oral: 10 mg iv.: 0,05 mg/kg	10–30 ng/ml (31–93 nmol/l)
Hidantoine				
Fenitoină	Dilantin	Oral: 3–5 mg/kg (200–400 mg) (15–20 mg/kg DI)	Oral: 300–600 mg	Total: 10–20 μg/ml (40–79 μmol/l) Fracția liberă: 0,5–3 μg/ml (2–12 μmol/l)
Succinimidă				
Etosuximidă	Zarontin	500 mg/zi	500–2000 mg	40–100 μg/ml (282–708 μmol/l)
Altele				
Carbamazepină	Tegretol Tegretol XR	400 mg/zi	400–2400 mg	4–12 μg/ml (17–51 μmol/l)
Eslicarbazepină	Aptiom	400 mg/zi	800–1600 mg	Nedefinit
Ezogabină	Potiga	300 mg/zi	1200 mg	Nedefinit

(*continuare*)

TABEL 53–4 Posologia medicamentelor anticonvulsivante și domeniul terapeutic al concentrațiilor plasmatice *(continuare)*

Medicament	Denumire comercială	Doză inițială	Doze uzuale sau doză maximă	Observații Domeniul terapeutic al concentrațiilor plasmatice
Felbamat	Felbatol	1200 mg/zi	3600 mg	30–60 µg/ml (126–252 µmol/l)
Gabapentină	Neurontin	300–900 mg/zi	4800 mg	2–20 µg/ml (12–117 µmol/l)
Lacosamidă	Vimpat	100 mg/zi	400 mg	Nedefinit
Lamotrigină	Lamictal Lamictal XR	25 mg în fiecare zi asociat cu AVP; 25–50 mg/zi fără AVP	100–150 mg cu AVP; 300–500 mg fără AVP	4–20 µg/dl (16–78 µmol/l)
Levetiracetam	Keppra Keppra XR	500–1000 mg/zi	3000–4000 mg	12–46 µg/ml (70–270 µmol/l)
Oxcarbazepină	Trileptal Oxtellar XR	300–600 mg/zi	1200–2400 mg	3–35 µg/ml (MHD) (12–139 µmol/l)
Perampanel	Fycompa	2 mg/zi	8–12 mg	Nedefinit
Pregabalină	Lyrica	150 mg/zi	600 mg	Nedefinit
Rufinamidă	Banzel	400–800 mg/zi	3200 mg	Nedefinit
Tiagabină	Gabitril	4–8 mg/zi	80 mg	0,02–0,2 µg/ml (0,05–0,5 µmol/l)
Topiramat	Topamax Trokendi XR	25–50 mg/zi	200–1000 mg	5–20 µg/ml (15–59 µmol/l)
Acid valproic	Depakene Depakote DR/ER Depacon	15 mg/kg (500–1000 mg)	60 mg/kg (3000–5000 mg)	50–100 µg/ml (347–693 µmol/l)
Vigabatrină	Sabril	1000 mg/zi	3000 mg	0,8–36 µg/ml (6–279 µmol/l)
Zonisamidă	Zonegran	100–200 mg/zi	600 mg	10–40 µg/ml (47–188 µmol/l)

(DI, doza de încărcare; ER/XR, cedare prelungită [*extended release*]; im., intramuscular; iv., intravenos; MHD, 10-monohidroxi-derivat; AVP, acid valproic)
[a]Unitățile de măsură µg/ml și mg/l, respectiv ng/ml și µg/l sunt numeric echivalente.

TABEL 53–5 *Reacţii adverse la medicamentele anticonvulsivante şi monitorizarea acestora*

	Reacţii adverse acute		
Medicament	**Dependente de concentraţia plasmatică**	**Idiosincrazice**	**Reacţii adverse cronice**
Carbamazepină	Diplopie Ameţeli Somnolenţă Greaţă Nelinişte Letargie	Discrazii sanguine Erupţii cutanate (antigenul HLA poate fi testat pentru a evita sindromul Stevens-Johnson sau necroliza epidermică toxică)	Hiponatremie Boală osoasă metabolică (monitorizarea vit. D şi a calciului seric)
Clobazam	Somnolenţă Sedare Febră Ataxie	Sialoree Agresivitate Iritabilitate Constipaţie	
Eslicarbazepină	Ameţeli Ataxie Somnolenţă/oboseală Tulburări cognitive Tulburări vizuale	Erupţii cutanate	Hiponatremie
Etosuximidă	Ataxie Somnolenţă Tulburări gastrointestinale (se evită printr-o administrare zilnică multiplă) Nelinişte Sughiţ	Discrazii sanguine Erupţii cutanate	Modificări comportamentale Cefalee

(*continuare*)

TABEL 53-5 Reacții adverse la medicamentele anticonvulsivante și monitorizarea acestora (*continuare*)

Medicament	Reacții adverse acute		Reacții adverse cronice
	Dependente de concentrația plasmatică	Idiosincrazice	
Ezogabină	Ameţeli Somnolenţă Oboseală Confuzie Vertij Tremor Vedere încețoșată	Retenție urinară Prelungirea intervalului QT (se recomandă efectuarea ECG la începutul și în timpul tratamentului) Stare euforică	Modificarea culorii pielii în albastru-gri Anomalii retiniene
Felbamat	Anorexie Greață Vărsături Insomnie Cefalee	Anemie aplastică (se urmărește hemoleucograma) Insuficiență hepatică acută (se monitorizează enzimele hepatice)	Nu se cunosc
Gabapentină	Ameţeli Oboseală Somnolenţă Ataxie	Edem maleolar	Creștere în greutate
Lacosamidă	Ameţeli Vertij Cefalee Greață Vărsături Prelungirea intervalului PR (se recomandă efectuarea ECG la începutul și în timpul tratamentului)	Creșterea nivelurilor serice ale transaminazelor	Nu se cunosc
Lamotrigină	Diplopie Ameţeli Neliniște	Erupții cutanate (creșterea treptată a dozei poate reduce riscul)	Nu se cunosc
Levetiracetam	Sedare	Psihoze fracori, dar mai frecvent la vârstnici sau la paci-	Nu se cunosc

Levetiracetam	Sedare *Tulburări comportamentale*	Psihoze (rareori, dar mai frecvent la vârstnici sau la pacienți cu tulburări psihice)	Nu se cunosc
Oxcarbazepină	Sedare Ameţeli Ataxie Greaţă	Erupţii cutanate	Hiponatremie
Perampanel	Modificări severe de comportament Ameţeli Ataxie/căderi Somnolenţă/oboseală	Erupţii cutanate	Creştere ponderală
Fenobarbital	Ataxie Hiperactivitate Cefalee Neliniște Sedare Greaţă	Discrazii sanguine Erupţii cutanate	Tulburări comportamentale Modificări ale ţesutului conjunctiv Scăderea capacităţii cognitive Boală osoasă metabolică Schimbarea dispoziţiei Sedare
Fenitoină	Ataxie Nistagmus Tulburări de comportament Ameţeli Cefalee Incoordonare motorie Sedare Letargie Tulburări cognitive Oboseală Vedere înceţoşată	Discrazii sanguine Erupţii cutanate (testarea antigenului HLA poate fi relevantă pentru a evita sindromul Stevens-Johnson sau necroliza epidermală toxică) Reacţie imunologică	Modificări comportamentale Sindrom cerebelos (la concentraţii serice mari) Modificări ale ţesutului conjunctiv Îngroşarea pielii Deficit de folat Hiperplazie gingivală Hirsutism Acnee Tulburări cognitive Boală osoasă metabolică (monitorizarea vitaminei D şi a calciului seric) Sedare

(*continuare*)

TABEL 53–5 Reacții adverse la medicamentele anticonvulsivante și monitorizarea acestora (*continuare*)

Medicament	Reacții adverse acute		Reacții adverse cronice
	Dependente de concentrația plasmatică	Idiosincrazice	
Pregabalină	Amețeli Somnolență Incoordonare motorie Xerostomie Vedere încețoșată	Edem maleolar Creșterea creatin-kinazei Trombocitopenie	Creștere ponderală
Primidonă	Modificări comportamentale Cefalee Greață Sedare Neliniște	Discrazii sanguine Erupții cutanate	Modificări comportamentale Tulburări ale țesutului conjunctiv Tulburări cognitive Sedare
Rufinamidă	Amețeli Greață Vomă Somnolență	Hipersensibilitate multiorganică Status epileptic Leucopenie Scurtarea intervalului QT	Nu se cunosc
Tiagabină	Amețeli Oboseală Dificultăți de concentrare Nervozitate Tremor Vedere încețoșată Depresie Slăbiciune	Stupoare cu descărcări de tip vârf-undă	Nu se cunosc

Topiramat	*Dificultăți de concentrare* *Lentoare psihomotorie* Tulburări de vorbire Somnolență, oboseală Amețeli Cefalee	Acidoză metabolică Glaucom cu unghi închis Oligohidroză	Litiază renală Scădere ponderală
Acid valproic	Tulburări GI Sedare Neliniște Tremor Trombocitopenie	Insuficiență hepatică acută Pancreatită acută Alopecie	Sindrom de ovar polichistic (incidență crescută la femeile <20 ani sau supraponderale) Creștere ponderală Hiperamoniemie Tulburări ale ciclului menstrual
Vigabatrină	Pierderea permanentă a vederii Oboseală Somnolență Creștere ponderală Tremor Vedere încețoșată	Modificări anormale ale undelor cerebrale (sugari cu convulsii) Neuropatie periferică Anemie	Pierderea permanentă a vederii (frecvență crescută, adulți vs. copii vs. sugari)
Zonisamidă	Sedare Amețeli Tulburări cognitive Greață	Erupții cutanate (grupare sulfonamidică) Acidoză metabolică Oligohidroză	Litiază renală Scădere ponderală

la 15% dintre indivizii originari din Asia, Asia de Sud-Est și Asia de Sud. Pacienții cu această mutație genetică ar trebui să evite, în general, aceste medicamente. De asemenea, genotipul HLA-A*3101 HLA este asociat cu reacții cutanate induse de carbamazepină la pacienții chinezi, japonezi și europeni.

- La toți pacienții care utilizează MAC și care prezintă stare de letargie, vărsături, febră sau erupție cutanată este necesară efectuarea unor teste de laborator, incluzând hemoleucograma și testele funcționale hepatice.
- O reacție adversă, survenită în cazul utilizării pe termen lung a MAC este osteomalacia sau osteoporoza. Se presupune că **fenitoina, fenobarbitalul, carbamazepina, oxcarbazepina, felbamatul** și **acidul valproic** pot interfera cu metabolizarea vitaminei D. În cazul tratamentului cronic cu aceste medicamente este necesară suplimentarea cu vitamină D, precum și determinarea densității mineral-osoase și a calciului seric la pacienții care prezintă și alți factori de risc pentru osteoporoză. Testele de laborator pot evidenția și o creștere a fosfatazei alcaline specifice osoase, o scădere a calciului seric și a 25-OH vitaminei D, precum și a hormonului paratiroidian.

INTERACȚIUNI MEDICAMENT-MEDICAMENT

- **Tabelul 53–6** prezintă căile de eliminare ale MAC și efectele majore ale acestora asupra enzimelor hepatice. Se impune prudență atunci când se introduce sau se elimină din schema terapeutică un MAC. Interacțiunile farmacocinetice sunt factori importanți în selecția tipului de anticonvulsivant.
- **Fenobarbitalul, fenitoina, primidona** și **carbamazepina** sunt inductori puternici ai sistemelor enzimatice ale citocromului P450 (CYP450), epoxid hidrolazei și uridin difosfat glucuronoziltransferazei. **Acidul valproic** inhibă numeroase sisteme enzimatice hepatice și deplasează unele medicamente de la nivelul albuminei plasmatice.
- **Felbamatul** și **topiramatul** pot acționa ca inductori cu unele izoforme și ca inhibitori cu altele.

APLICAȚII CLINICE

- Posologia MAC este prezentată în **Tabelul 53–4**. **Tabelele 53–3, 53–5** și **53–6** prezintă farmacocinetica acestor substanțe medicamentoase, reacțiile adverse, monitorizarea și căile lor de eliminare.
- De obicei, doza inițială este mică, o pătrime până la o treime din doza de întreținere anticipată și treptat, pe parcursul a 3 până la 4 săptămâni, se crește până la doza terapeutică eficace.

Carbamazepină

- Alimentele, în special grăsimile, pot crește biodisponibilitatea **carbamazepinei.**
- Formele farmaceutice cu eliberare controlată și cu eliberare prelungită administrate la un interval de 12 ore sunt bioechivalente cu cele cu eliberare imediată, administrate la interval de 6 ore. Capsula cu eliberare prelungită poate fi deschisă și conținutul amestecat cu alimente.
- Hiponatremia apare mai rar decât în cazul oxcarbazepinei, dar se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor serice de sodiu, în special la vârstnici.
- Leucopenia, de obicei tranzitorie, reprezintă cea mai frecventă reacție adversă hematologică (până la 10% dintre cazuri). Poate fi persistentă la 2% dintre pacienți. Administrarea carbamazepinei poate fi continuată cu excepția cazului în care numărul de leucocite scade sub 2 500/mm^3 (2,5 × 10^9/l), iar numărul absolut de neutrofile sub 1 000/mm^3 (1 × 10^9/l).
- Pot apărea erupții cutanate la 10% dintre pacienți. Alte reacții adverse înregistrate sunt: greață, hepatită, osteomalacie, tulburări de conducere cardiacă și reacții asemănătoare celor din lupusul eritematos.
- Carbamazepina poate interacționa cu alte medicamente prin efectul inductor enzimatic. **Acidul valproic** crește concentrațiile metabolitului 10,11-epoxid fără a afecta concentrația plasmatică a carbamazepinei. Interacțiunea **eritromicinei** și a **claritromicinei** (prin inhibarea CYP3A4) cu carbamazepina are semnificație crescută. Inducerea metabolismului propriu (autoinducție) începe la 3–5 zile după inițierea terapiei și este completă la 21 până la 28 de zile. Dispariția efectului de autoinducție este rapidă după întreruperea tratamentului.
- Formulările cu eliberare prelungită pot fi administrate de două ori pe zi, iar cele cu eliberare imediată trebuie administrate de patru ori pe zi.
- În comparație cu alte MAC din prima generație, carbamazepina provoacă afectare cognitivă minimă.

TABEL 53–6 Căile de eliminare ale medicamentelor anticonvulsivante și efectele majore ale acestora asupra enzimelor hepatice

Medicament	Enzime hepatice	Eliminare renală (%)	Inducție	Inhibiție
Carbamazepină	CYP3A4; CYP1A2; CYP2C8	<1	CYP1A2; CYP2C; CYP3A; GT	Nu
Clobazam	CYP3A4; CYP2C19; CYP2B6	0	CYP3A4 (redusă)	CYP2D6
Eslicarbazepină	Hidroliză	<90% medicament de referință >60% metabolit activ	GT (moderată)	CYP2C19
Etosuximidă	CYP3A4	12–20	Nu	Nu
Ezogabină	GT; acetilare	85	Nu	Nu
Felbamat	CYP3A4; CYP2E1; altele	50	CYP3A4	CYP2C19; β-oxidare
Gabapentină	Nu	Aproape completă	Nu	Nu
Lacosamidă	CYP2C19	70	Nu	Nu
Lamotrigină	GT	10	GT	Nu
Levetiracetam	Nu (suferă hidroliză non-hepatică)	66	Nu	Nu
Oxcarbazepină (MHD este metabolitul activ al oxcarbazepinei)	Sistemul citosolic	1 (27 ca și MHD)	CYP3A4; CYP3A5; GT	CYP2C19
Perampanel	CYP3A4/5; CYP1A2; CYP2B6	Nedefinită	CYP3A4/5; GT	CYPA3A4/5
Fenobarbital	CYP2C9; alta	25	CYP3A; CYP2C; GT	Nu
Fenitoină	CYP2C9; CYP2C19	5	CYP3A; CYP2C; GT	
Pregabalină	Nu	100	Nu	Nu
Rufinamidă	Hidroliză	2	CYP3A4 (redusă)	CYP2E1 (redusă)
Tiagabină	CYP3A4	2	Nu	Nu
Topiramat	Necunoscută	70	CYP3A (dependentă de doză)	CYP2C19
Valproat	GT; β-oxidare	2	Nu	CYP2C9; GT epoxid hidrolază
Vigabatrină	Nu	Aproape completă	CYP2C9	Nu
Zonisamidă	CYP3A4	35	Nu	Nu

(CYP, sistemul izoenzimelor citocromului P450; GT, glucuroniltransferază)

Clobazam

- Întreruperea bruscă a administrării poate provoca sindrom de abstinență (cu tulburări comportamentale, tremor, anxietate, disforie, insomnie, convulsii și psihoză).
- Ca inductor al CYP3A4, **clobazamul** poate scădea nivelul seric al unor contraceptive orale. Este un inhibitor al CYP2D6. La pacienții vârstnici și metabolizatorii lenți ai CYP2C19, administrarea se inițiază cu o doză similară cu cea recomandată la pacienții cu o greutate mai mică de 30 kg. Mulți pacienți dezvoltă o anumită toleranță.
- Este mai eficace din punct de vedere terapeutic decât clonazepamul în terapia sindromului Lennox-Gastaut, dar mai puțin eficace decât clonazepamul pentru tratarea mioclonIilor și a crizelor convulsive de tip absență. Este un tratament adjuvant pentru convulsiile din sindromul Lennox-Gastaut.

Eslicarbazepină

- **Eslicarbazepina** acetat este un promedicament, care prin hidroliză se transformă în S-licarbazepină, principalul metabolit activ al oxcarbazepinei. Este aprobat de FDA (*Food and Drug Administration*) pentru monoterapie sau terapie adjuvantă a convulsiilor cu debut focal.
- Se elimină în cea mai mare parte renal și este necesară ajustarea dozei atunci când clearance-ul creatininei este mai mic de 50 ml/min (0,8 ml/s). Poate determina prelungirea intervalului PR pe ECG. Provoacă hiponatremie în măsură mai mică decât oxcarbazepina.
- Inhibă CYP2C19, iar metabolismul său este indus de **carbamazepină, fenitoină, fenobarbital** și **primidonă.**
- Poate fi administrată o dată pe zi.

Etosuximidă

- Administrarea timp de 1 până la 2 săptămâni cu o doză de întreținere de 20 mg/kg/zi asigură, de obicei, concentrații serice terapeutice. De obicei se administrează zilnic, în două doze egale.
- Există unele dovezi care sugerează un metabolism neliniar la concentrații serice mai mari.
- Acidul valproic poate inhiba metabolizarea **etosuximidei**, dar numai dacă metabolizarea acesteia este aproape de saturație.

Ezogabină

- **Ezogabina** este aprobată pentru tratamentul adjuvant al convulsiilor focale și se recomandă numai după ce s-au încercat mai multe medicamente alternative. La vârstnici sunt recomandate doze mai mici.
- Poate provoca retenție urinară și prelungirea intervalului QT.
- Alcoolul poate crește expunerea sistemică la **ezogabină**, cu o creștere a reacțiilor adverse. Poate crește clearance-ul **lamotriginei** și poate reduce clearance-ul digoxinei.
- Poate determina rezultate fals-pozitive la testele de laborator pentru bilirubină serică și urinară.
- Se administrează de trei ori pe zi.

Felbamat

- **Felbamatul** este aprobat ca tratament adjuvant pentru convulsiile din sindromul Lennox-Gastaut și este eficient ca monoterapie sau terapie adjuvantă pentru convulsii cu debut focal. Din cauza unor raportări de cazuri de anemie aplastică (1 din 3 000 de pacienți) și afectare hepatică (1 din 10 000 de pacienți), felbamatul se recomandă doar în cazurile refractare la alte MAC. Factorii de risc pentru anemia aplastică pot include antecedente de citopenie, alergie sau reacții toxice la acest anticonvulsivant, infecții virale și/sau deficit imunitar.

Gabapentină

- **Gabapentina** este un anticonvulsivant de linia a doua pentru pacienții cu convulsii cu debut focal.
- Legarea de transportorii membranari este saturabilă, determinând o biodisponibilitate dependentă de doză. Eliminarea este exclusiv renală, iar ajustarea dozei este necesară la pacienții cu insuficiență renală.
- Doza inițială este de 300 mg seara, înainte de culcare, și se crește la 300 mg în ziua următoare, respectiv 300 mg de trei ori pe zi în ziua a treia. Ulterior pot fi realizate ajustări suplimentare de doză. Când doza zilnică totală este de 3 600 mg/zi sau mai mare, se fracționează în cel puțin patru prize/24 ore.

Lacosamidă

- Din punctul de vedere al regimului juridic de prescriere și eliberare din farmacie, **lacosamida** este o substanță încadrată în tabelul V al substanțelor controlate din SUA. Este aprobată ca terapie adjuvantă la pacienții cu vârsta de minimum 17 ani, care prezintă convulsii cu debut focal.
- Există o relație liniară între dozele zilnice și concentrațiile serice de până la 800 mg pe zi. Insuficiența hepatică și renală moderată cresc expunerea sistemică la medicament cu până la 40%.
- Lacosamida poate determina o creștere ușoară a intervalului PR median.
- Doza inițială este de 100 mg pe zi fracționată în două prize, cu o creștere săptămânală a dozei de 100 mg/zi, până la atingerea unei doze zilnice de 200 până la 400 mg.

Lamotrigină

- **Lamotrigina** este utilă atât ca terapie adjuvantă, cât și ca monoterapie pentru crizele parțiale și poate fi considerată terapie de primă sau de a doua linie. De asemenea, este aprobată pentru tratarea convulsiilor primare TCG și pentru convulsiile generalizate din sindromul Lennox-Gastaut.
- Produce erupții cutanate de obicei generalizate, eritematoase și morbiliforme, însă a fost raportată și reacția Stevens-Johnson. Incidența erupțiilor mai severe se pare că este mai crescută la pacienții care utilizează și **acid valproic** și la care se crește rapid doza. Acidul valproic inhibă în mod substanțial metabolizarea lamotriginei, impunându-se modificarea dozei (a se vedea **Tabelul 53–4**).

Levetiracetam

- Eliminarea renală în formă nemodificată reprezintă 66% din clearance-ul **levetiracetamului**, fiind necesară ajustarea dozei în cazul funcției renale alterate. Acesta este metabolizat în sânge prin hidroliză enzimatică non-hepatică.
- Este eficace în tratamentul adjuvant al convulsiilor cu debut focal la pacienții cu vârsta peste o lună, al convulsiilor mioclonice la pacienții cu vârsta peste 12 ani și în cel al convulsiilor primare TCG la pacienții cu vârsta de minimum 6 ani.
- Reacțiile adverse se manifestă prin: sedare, oboseală, dificultăți de coordonare, agitație, iritabilitate și letargie. În general, este bine tolerat.
- Doza inițială recomandată pentru adulți este de 500 mg, fracționată în două prize pe zi, pe cale orală. La unii pacienți cu convulsii rebele, doza orală a fost crescută rapid în decurs de 3 zile până la 3 000 mg/zi (1 500 mg de două ori pe zi). Poate fi administrată o doză de încărcare, oral sau intravenos.

Oxcarbazepină

- Relația dintre doză și concentrația serică este liniară. Nu-și induce propriul metabolism.
- Este indicată ca terapie adjuvantă în tratarea convulsiilor parțiale la pacienții cu vârsta de cel puțin 6 ani.
- În general, are mai puține reacții adverse decât **fenitoina, acidul valproic** sau **carbamazepina**. Hiponatremia este raportată la până la 25% dintre pacienți și apare mai frecvent la vârstnici. Aproximativ 25–30% dintre pacienții care au avut o erupție cutanată provocată de carbamazepină vor prezenta o reacție similară la **oxcarbazepină.**
- Utilizarea concomitentă a oxcarbazepinei cu contraceptive conținând **etinilestradiol** și **levonorgestrel** poate reduce eficacitatea acestora. Oxcarbazepina poate crește concentrațiile plasmatice ale **fenitoinei** și poate scădea concentrațiile serice ale **lamotriginei** (inducerea uridin difosfat glucuronoziltransferazei).
- În cazul pacienților care au utilizat inițial carbamazepină și s-a făcut conversia la oxcarbazepină, dozele uzuale de întreținere ale acesteia sunt de 1,5 ori mai mari decât doza de carbamazepină sau mai mici, dacă s-au administrat doze crescute de carbamazepină. Se recomandă consultarea recomandărilor producătorului privind doza optimă administrată în funcție de greutate.

Perampanel

- **Perampanelul** are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 100 de ore, iar clearance-ul acestuia este crescut de două-trei ori de către MAC inductoare enzimatice.
- Informațiile despre medicament, avizate de FDA, includ un avertisment referitor la monitorizarea modificărilor psihiatrice, comportamentale, ale dispoziției afective și ale personalității, care ar putea pune în pericol viața pacientului.
- Este aprobat de FDA ca terapie adjuvantă în cazul convulsiilor focale și al convulsiilor TCG primare, la pacienții cu vârsta de minimum 12 ani.

Fenobarbital

- **Fenobarbitalul** este un inductor enzimatic puternic, interacționând cu numeroase medicamente. **Acidul valproic, felbamatul, oxcarbazepina** și **fenitoina** pot inhiba metabolizarea acestuia.
- Fenobarbitalul afectează performanțele cognitive. La copii, poate apărea hiperactivitate paradoxală.
- Utilizarea pe termen lung este asociată cu osteomalacie, anemie megaloblastică și deficit de folat.

Fenitoină

- **Fenitoina** este un anticonvulsivant de primă alegere pentru diverse tipuri de convulsii, fiind aprobată de FDA pentru tratamentul convulsiilor cu debut focal și al convulsiilor TCG. Poate exacerba convulsiile în cazul epilepsiilor generalizate. Are numeroase reacții adverse acute și pe termen lung (a se vedea **Tabelul 53–5**).
- Absorbția poate fi saturabilă la doze mai mari (de peste 400 mg). Nu se recomandă schimbarea medicamentelor generice între ele fără o monitorizare atentă. Se recomandă evitarea administrării intramusculare, deoarece absorbția este neregulată. Fosfenitoina poate fi administrată în condiții de siguranță iv. și im. La pacienții cu hipoalbuminemie sau insuficiență renală se recomandă adaptarea dozelor pe baza unor ecuații care sunt disponibile.
- În intervalul terapeutic obișnuit manifestă o cinetică de eliminare de ordinul zero, astfel încât orice modificare a dozei poate produce modificări disproporționate ale concentrațiilor serice.
- La adulți, doza de încărcare poate fi administrată oral, cu excepția situațiilor acute, 100 mg de trei ori pe zi. Ajustările ulterioare ale dozei trebuie efectuate cu precauție din cauza nelinearității în ceea ce privește procesul de eliminare. Pentru majoritatea pacienților adulți se poate administra o doză unică de întreținere pe zi, dar la copii este necesară adesea fracționarea dozei zilnice. Când se administrează o doză unică zilnică, pot fi utilizate doar forme farmaceutice orale cu eliberare prelungită.
- S-a sugerat că, în cazul în care concentrația serică a fenitoinei este mai mică de 7 μg/ml (28 μmol/l), doza zilnică trebuie crescută cu 100 mg; dacă este de 7–12 μg/ml (28–48 μmol/l), doza zilnică poate fi crescută cu 50 mg, iar pentru valori mai mari de 12 μg/ml (48 μmol/l), doza zilnică poate fi crescută cu 30 mg sau mai puțin.
- La concentrații serice mai mari de 50 μg /ml (200 μmol/l), fenitoina poate exacerba convulsiile.
- Fenitoina poate participa la numeroase interacțiuni cu alte substanțe medicamentoase. Dacă sunt suspectate interacțiuni la nivelul legării de proteinele plasmatice, individualizarea posologiei ar trebui să se facă pe baza determinării concentrațiilor plasmatice ale fracțiunii libere a fenitoinei, nu a concentrațiilor totale.
- Fenitoina reduce absorbția **acidului folic**, însă suplimentarea cu acid folic crește clearance-ul fenitoinei și poate duce la pierderea eficacității. Comprimatele și suspensia de fenitoină conțin fenitoină sub formă de acid, în timp ce capsulele și soluția parenterală conțin fenitoină sare de sodiu. 92 mg de acid fenitoinic sunt aproximativ echivalente cu 100 mg de fenitoină sodică. Atenție: concentrațiile fenitoinei în suspensie și în capsule sunt diferite.

Pregabalină

- Din punctul de vedere al regimului juridic de prescriere și eliberare din farmacie, **pregabalina** este o substanță încadrată în tabelul V al substanțelor controlate din SUA și este aprobată de FDA ca terapie adjuvantă pentru adulții cu convulsii cu debut focal. Este considerată un agent terapeutic de linia a doua pentru cei care nu au răspuns la tratamentul inițial.
- Se elimină nemetabolizată, în primul rând prin excreție renală; este necesară ajustarea dozei la pacienții cu disfuncție renală semnificativă. Interacțiunile medicamentoase sunt puțin probabile.

Rufinamidă

- **Rufinamida** este un agent adjuvant utilizat pentru convulsiile din sindromul Lennox-Gastaut la pacienții cu vârsta de minimum 1 an și la adulți. Rufinamida este rezervată pacienților care nu au răspuns la alte anticonvulsivante.
- Copiii pot avea un clearance mai mare al rufinamidei decât adulții.
- Se administrează în două prize pe zi, ca urmare a absorbției lente și a timpului de înjumătățire scurt.
- Hipersensibilitatea multiorganică a apărut în decurs de 4 săptămâni de la inițierea administrării, la copiii cu vârsta sub 12 ani.
- Interacțiunile medicamentoase sunt frecvente.

Tiagabină

- **Tiagabina** este utilizată ca terapie adjuvantă pentru pacienții cu vârsta de cel puțin 12 ani, cu crize convulsive cu debut focal, care nu au răspuns la terapia inițială.
- Reacțiile adverse sunt, de obicei, tranzitorii și pot fi diminuate prin administrarea concomitentă cu alimente. Poate provoca convulsii și status epilepticus la unii pacienți.
- Tiagabina este deplasată de la nivelul proteinelor plasmatice de **naproxen, salicilați** și **acid valproic**. Doza minimă eficientă la adulți este de 30 mg/zi, dar cei care utilizează medicamente inductoare enzimatice pot necesita până la 50–60 mg/zi.

Topiramat

- **Topiramatul** este un anticonvulsivant de primă linie pentru pacienții cu convulsii parțiale, utilizat ca adjuvant sau în monoterapie. De asemenea, este aprobat pentru crize tonico-clonice în epilepsia primară generalizată și pentru convulsiile generalizate din sindromul Lennox-Gestaut.
- Aproximativ 50% din doză se excretă renal sub formă nemodificată, iar reabsorbția tubulară poate fi mecanismul predominant. Doza trebuie ajustată la pacienții cu insuficiență renală.
- Nefrolitiaza apare la 1,5% dintre pacienți. Poate produce dificultăți de vorbire și acidoză metabolică.
- Inductorii enzimatici pot reduce concentrațiile serice ale topiramatului. Determină creșterea clearance-ului etinilestradiolului.
- Creșterea dozei poate fi făcută la fiecare 1–2 săptămâni. În cazul pacienților care utilizează și alte MAC, doze mai mari de 400 mg pe zi nu s-au dovedit a avea o eficacitate terapeutică superioară și pot determina reacții adverse mai numeroase.

Acid valproic și divalproex sodic

- Concentrația plasmatică a fracțiunii libere poate crește pe măsură ce crește concentrația plasmatică totală și monitorizarea acesteia poate fi mai utilă decât a celei totale, în special la valori crescute ale concentrațiilor plasmatice și la pacienții cu hipoalbuminemie.
- Au fost identificați cel puțin 10 metaboliți, iar unii pot fi activi. Unul dintre metaboliți poate fi responsabil de hepatotoxicitate (acidul 4-*ene*-valproic), concentrația lui crescând la administrarea concomitentă de medicamente inductoare enzimatice. Majoritatea deceselor cauzate de hepatotoxicitate au fost raportate la copiii cu dizabilități intelectuale, sub 2 ani și care au primit polimedicație.
- Este terapia de primă linie pentru tratamentul crizelor generalizate primare, precum cele de tip absență, mioclonice sau atonice. Este aprobat ca tratament adjuvant și ca monoterapie în cazul convulsiilor focale. De asemenea, poate fi util în tulburările convulsive mixte.
- Tulburările gastrointestinale pot fi reduse prin administrarea unor forme farmaceutice gastro-rezistente sau prin administrarea în timpul mesei. Trombocitopenia este frecventă. Pancreatita este o reacție adversă rară.
- Deși suplimentarea cu **carnitină** poate ameliora parțial hiperamoniemia, este costisitoare și nu este utilizată frecvent.
- Acidul valproic este un inhibitor enzimatic și astfel crește concentrațiile plasmatice ale **fenobarbitalului** administrat concomitent, ale **10,11-epoxidului carbamazepinei** (fără a afecta concentrațiile medicamentului părinte) și ale **lamotriginei**. **Carbapenemii** și **contraceptivele orale** combinate pot reduce concentrațiile plasmatice ale acidului valproic.

- Administrarea în priză unică pe zi este posibilă prin utilizarea divalproexului cu eliberare prelungită, dar, de regulă, se administrează mai frecvent, ca urmare a înregistrării de episoade convulsive la administrare o dată pe zi.
- **Divalproex sodic** sub formă de comprimate enterosolubile este asociat cu mai puține reacții adverse la nivel digestiv. Se metabolizează la nivel intestinal în acid valproic. La conversia de la Depakote la Depakote-ER, doza trebuie crescută cu 14–20%.

Vigabatrină

- **Vigabatrina** este utilizată ca monoterapie în spasmele infantile la sugarii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 2 ani și este un agent adjuvant de linia a treia pentru crizele parțiale complexe refractare la pacienții cu vârsta de minimum 10 ani.
- Se excretă nemetabolizat în urină. Ajustarea dozei este necesară la pacienții pediatrici și la cei cu insuficiență renală.
- Poate provoca reducerea bilaterală concentrică permanentă a câmpului vizual și diminuarea acuității vizuale. Examenul oftalmologic este obligatoriu la inițierea terapiei și la fiecare 3 luni, continuându-se până la 6 luni de la întreruperea tratamentului. Poate agrava crizele mioclonice și convulsiile de tip absență.
- Vigabatrina induce CYP2C9 și reduce concentrațiile plasmatice ale fenitoinei cu aproximativ 20%.

Zonisamidă

- **Zonisamida**, un MAC cu spectru larg de tip **sulfonamidă**, este aprobată ca terapie adjuvantă pentru convulsii parțiale, la adulți.
- Poate produce dificultăți de vorbire. Litiaza renală simptomatică poate să apară la 2,6% dintre pacienți. Deoarece reacțiile de hipersensibilitate pot apărea la 0,02% dintre pacienți, se recomandă utilizarea cu prudență (sau deloc) la pacienții cu antecedente alergice la sulfonamide.
- Administrarea la adulți se inițiază cu 100 mg/zi și se crește cu 100 mg/zi la fiecare 2 săptămâni. Se administrează în priză unică sau în două prize pe zi, dar administrarea în doză zilnică unică poate provoca mai multe reacții adverse.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Se recomandă monitorizarea pe termen lung a crizelor, a reacțiilor adverse, a inserției sociale, inclusiv a calității vieții, a interacțiunilor medicamentoase și a aderenței terapeutice. Răspunsul clinic este mai relevant decât valorile concentrațiilor plasmatice ale medicamentului.
- Se impune monitorizarea periodică pentru depistarea tulburărilor psihice (de ex., anxietate și depresie).
- Este necesar să se solicite pacienților și persoanelor care îi îngrijesc să înregistreze severitatea și frecvența convulsiilor.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 56, „Epilepsy", autori Viet-Huong V. Nguyen, Christine B. Baca, Jack J. Chen și Susan J. Rogers, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 54

Cefaleea: migrena și cefaleea de tip tensional

MIGRENA

- *Migrena*, cefalee primară comună, recurentă, de intensitate moderată până la severă, interferează cu funcționarea normală și e asociată cu simptome gastrointestinale (GI), neurologice și vegetative. În migrena cu aură, simptomele neurologice focale preced sau acompaniază atacul migrenos.

FIZIOPATOLOGIE

- Activarea căii senzitive a nervului trigemen declanșează eliberarea neuropeptidelor vasoactive, inclusiv peptida CGR (*calcitonin gene-related peptide*), neurokinina A și substanța P din axonii perivasculari. Poate apărea dilatația vaselor de sânge durale, odată cu extravazarea plasmei la acest nivel, generând inflamația.
- Studiile pe gemeni sugerează o cauză ereditară a migrenei în proporție de 50%, cu o bază poligenică multifactorială. Factorii declanșatori ai migrenei pot fi modulatori ai genelor ce predispun la cefaleea migrenoasă.
- Populațiile specifice de receptori ai serotoninei (5-HT) par a fi implicate în fiziopatologia și tratamentul migrenei. **Alcaloizii din ergot** și derivații de **triptan** sunt agoniști ai receptorilor 5-HT_1 vasculari și neuronali, ceea ce duce la vasoconstricție și inhibiția eliberării neuropeptidelor vasoactive.

TABLOU CLINIC ȘI DIAGNOSTIC

- Migrena este caracterizată prin episoade recurente de durere pulsatilă, frecvent unilaterală.
- Între 12% și 79% dintre pacienții cu migrenă au simptome prevestitoare (a nu fi confundate cu aura) cu ore sau zile înaintea debutului cefaleei. Simptomele neurologice (fonofobie, fotofobie, hiperosmie și dificultăți de concentrare) sunt cele mai comune, dar pot apărea de asemenea simptome psihologice (anxietate, depresie, euforie, iritabilitate, somnolență, hiperactivitate și neliniște), vegetative (de ex., poliurie, diaree și constipație) și constituționale (de ex., rigiditate cervicală, căscat, sete, poftă de mâncare și anorexie).
- O aură migrenoasă e percepută de aproximativ 25% dintre pacienții cu migrenă. Aura se dezvoltă/intensifică în 5–25 de minute și durează mai puțin de 60 de minute. Cefaleea apare de obicei în 60 de minute de la finalul aurei. Aurele vizuale pot include atât caracteristici pozitive (de ex., scânteiere, fosfenă, zig-zag-uri luminoase și fortificări), cât și negative (de ex., scotoame și hemianopsie). Pot apărea, de asemenea, simptome senzoriale, cum sunt parestezia sau amorțeala mâinilor sau a feței, disfazie sau afazie, slăbiciune și hemipareză.
- Migrena poate apărea în orice moment, dar, de obicei, apare dimineața devreme. Durerea debutează gradual, atingând intensitatea maximă în câteva minute până la câteva ore și durează între 4 și 72 de ore. Durerea apare în general în regiunea fronto-temporală și este de intensitate moderată până la severă. Cefaleea este de obicei unilaterală și pulsatilă, iar simptomele GI (de ex., greață și vomă) acompaniază durerea aproape invariabil. Alte simptome sistemice includ anorexia, constipația, diareea, crampele abdominale, congestia nazală, vederea încețoșată, diaforeza, paloarea facială și edemul localizat facial, la nivelul scalpului sau periorbital. Frecvent apare hiperacuitatea senzorială (fotofobie, fonofobie sau teamă de mirosuri). Mulți pacienți caută un loc întunecat și liniștit.
- Odată ce durerea scade în intensitate, urmează o fază de rezoluție caracterizată prin epuizare, indispoziție și iritare.
- Un istoric comprehensiv al cefaleei este esențial și include vârsta la debut, frecvența, momentul și durata atacului, posibilii factori declanșatori, factorii ce ameliorează durerea, descrierea și caracteristicile simptomelor, semnele și simptomele asociate, istoricul medicamentos și istoricul familial și social.
- Neuroimagistica trebuie luată în considerare în cazul pacienților a căror examinare neurologică este anormală, inexplicabilă sau cu istoric de cefalee atipică.
- Debutul migrenelor după 50 de ani sugerează o etiologie organică, precum tumori cerebrale, abcese, afecțiuni cerebro-vasculare sau arterită temporală.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: ameliorarea rapidă, constantă a cefaleei, cu reacții adverse și recurențe minime și un nivel minim de dizabilitate și disconfort emoțional, permițând pacientului să-și reia activitățile normale. În mod ideal, pacienții ar trebui să fie capabili să-și gestioneze cefaleea fără a apela la medic sau la departamentul de urgențe.

Tratament nefarmacologic

- Se aplică gheață pe frunte și se recomandă o perioadă de odihnă sau somn, de obicei într-un mediu întunecat și liniștit.
- Se identifică și se evită factorii declanșatori ai atacului migrenos (**Tabelul 54–1**).
- Intervențiile comportamentale (terapie de relaxare, biofeedback și terapie cognitivă) pot ajuta pacienții care preferă terapia nemedicamentoasă sau când terapia medicamentoasă este ineficientă sau nu este tolerată.

Tratamentul farmacologic al migrenei acute

- Tratamentul medicamentos se administrează la debutul migrenei (**Tabelul 54–2** și **Fig. 54–1**).
- Pre-tratamentul cu un antiemetic (de ex., **metoclopramidă**, **clorpromazină** sau **proclorperazină**) cu 15–30 de minute înaintea tratamentului analgezic pe cale orală sau pe altă cale de administrare (supozitoare rectale, spray nazal sau soluții injectabile) poate fi recomandat când greața și vărsăturile sunt severe. În plus față de efectul antiemetic, metoclopramida contribuie la reducerea simptomelor gastroparezei și la creșterea absorbției orale a medicamentelor.
- Pentru migrena refractară au fost utilizate proclorperazina (im. sau iv.), metoclopramida (iv.) precum și clorpromazina pe cale parenterală sau **droperidolul**.
- Utilizarea frecventă sau excesivă a medicamentelor pentru tratamentul migrenei acute pot determina creșterea frecvenței cefaleei și a consumului de medicamente, fenomen cunoscut ca cefalee ca urmare a abuzului de medicamente. Aceasta apare în mod normal la utilizarea analgezicelor simple sau în combinație, a **opioidelor**, **tartratului de ergotamină** sau a **triptanilor**. Se recomandă limitarea terapiei pentru migrena acută la 2–3 zile pe săptămână sau 10 zile pe lună.

TABEL 54–1 Principalii factori declanșatori ai migrenei

Factori alimentari
Alcool
Cafeină/abstinență la cafeină
Ciocolată
Alimente fermentate și murate
Glutamat monosodic (de ex., mâncare chinezească, sare condimentată, alimente instant)
Alimente care conțin nitrați (de ex., carne procesată)
Zaharină/aspartam (de ex., alimente dietetice sau băuturi carbogazoase dietetice)
Alimente ce conțin tiramină
Factori de mediu
Lumini orbitoare sau pâlpâitoare
Altitudine mare
Zgomote puternice
Mirosuri puternice sau vapori
Fum de tutun
Schimbări ale vremii
Factori comportamentali-fiziologici
Somn în exces sau insuficient
Oboseală
Menstruație, menopauză
Activitate sexuală
Mese omise
Activități fizice obositoare (de ex., surmenaj prelungit)
Stare de stres sau post-stres

TABEL 54-2 *Posologia medicamentelor utilizate în tratamentul migrenei acute*[a]

Medicament	Posologie	Observații
Analgezice		
Paracetamol (Tylenol)	1000 mg la debut, se repetă la fiecare 4–6 ore, la nevoie	Doza zilnică maximă este de 4 g
Paracetamol 250 mg/acid acetilsalicilic 250 mg/cafeină 65 mg (Excedrin Migraine)	2 comprimate la debut și la fiecare 6 ore	[a]Disponibil OTC ca Excedrin Migraine
Antiinflamatoare nesteroidiene		
Acid acetilsalicilic	500–1000 mg la fiecare 4–6 ore	Doza zilnică maximă este de 4 g
Ibuprofen (Motrin)	200–800 mg la fiecare 6 ore	De evitat doze >2,4 g/zi
Naproxen (Aleve, Anaprox)	550–825 mg la debut, se pot repeta 220 mg la 3–4 ore	De evitat doze >1,375 g/zi
Diclofenac (Cataflam, Voltaren)	50–100 mg la debut, se pot repeta 50 mg la 8 ore	De evitat doze >150 mg/zi
Tartrat de ergotamină		
Comprimate orale (1 mg) cu cafeină 100 mg (Cafergot)	2 mg la debut; apoi 1–2 mg la fiecare 30 minute, la nevoie	Doza maximă este 6 mg/zi sau 10 mg/săptămână; se ia în considerare pretratament cu un antiemetic
Comprimate sublinguale (2 mg) (Ergomar)		
Supozitoare (2 mg) cu cafeină 100 mg (Cafergot, Migergot)	Se administrează ½-1 supozitor la debut; se repetă după 1 oră, la nevoie	Doza maximă este 4 mg/zi sau 10 mg/săptămână; se ia în considerare pretratament cu un antiemetic
Dihidroergotamină		
Soluție injectabilă 1 mg/ml (D.H.E. 45)	0,25–1 mg la debut im., iv. sau sc.; se repetă în fiecare oră la nevoie	Doza maximă este de 3 mg/zi sau 6 mg/săptămână
Spray nazal 4 mg/ml (Migranal)	Un puf (0,5 mg) în fiecare nară la debut; se repetă după 15 minute (doza totală e de 2 mg sau 4 pufuri)	Doza maximă este de 3 mg/zi; se încarcă dispozitivul prin apăsare de 4 ori înainte de utilizare; nu se înclină capul pe spate și nu se inhalează pe nas în timpul administrării; fiolele deschise se aruncă după 8 ore

(*continuare*)

TABEL 54–2 Posologia medicamentelor utilizate în tratamentul migrenei acute[a] (*continuare*)

Medicament	Posologie	Observații
Agoniști serotoninergici (triptani)		
Sumatriptan (Imitrex)		
Soluție injectabilă	6 mg sc. la debut; se poate repeta după 1 oră, la nevoie	Doza maximă zilnică este de 12 mg
Comprimate orale	25, 50, 85 sau 100 mg la debut; se poate repeta după 2 ore, la nevoie	Doza optimă este de 50–100 mg; doza maximă zilnică este de 200 mg; în combinație cu naproxen, 85 mg/500 mg
Spray nazal	5, 10 sau 20 mg la debut, se poate repeta după 2 ore, la nevoie	Doza optimă este de 20 mg; doza max. zilnică este de 40 mg; dispozitivul conține o doză unică de 5 sau 20 mg; se administrează 1 puf într-o nară
Zolmitriptan (Zomig, Zomig-ZMT)		
Comprimate orale	2,5 sau 5 mg la debut sub formă de comprimate orale sau orodispersabile; se poate repeta după 2 ore, la nevoie	Doza optimă este de 2,5 mg; doza maximă este de 10 mg/zi. Comprimatele orodispersabile nu se divid
Spray nazal	5 mg (un puf) la debut; se poate repeta după 2 ore, la nevoie	Doza maximă zilnică este de 10 mg/zi
Naratriptan (Amerge)	1 sau 2,5 mg la debut, se poate repeta după 4 ore, la nevoie	Doza optimă este 2,5 mg; doza zilnică maximă este de 5 mg
Rizatriptan (Maxalt, Maxalt-MLT)	5 sau 10 mg la debut sub formă de comprimate orale sau orodispersabile; se poate repeta după 2 ore, la nevoie	Doza optimă este de 10 mg; doza zilnică maximă este de 30 mg; debutul efectului este similar la comprimatele orale și cele orodispersabile; la pacienții tratați cu propranolol se folosesc doze de 5 mg (maxim 15 mg/zi)
Almotriptan (Axert)	6,25 sau 12,5 mg la debut; se poate repeta după 2 ore, la nevoie	Doza optimă este 12,5 mg; doza maximă zilnică este 25 mg
Frovatriptan (Frova)	2,5 sau 5 mg la debut; se poate repeta după 2 ore, la nevoie	Doza optimă zilnică este 2,5–5 mg; doza maximă zilnică este 7,5 mg (3 comprimate)
Eletriptan (Relpax)	20 sau 40 mg la debut; se poate repeta după 2 ore, la nevoie	Doza unică max. este de 40 mg; doza max. zilnică este de 80 mg
Alte medicamente		
Metoclopramidă (Reglan)	10 mg iv. la debut	Utilă pentru ameliorarea rapidă în cabinetul medical sau în cadrul departamentului de urgențe
Proclorperazină (Compazine)	10 mg iv. sau im. la debut	Utilă pentru ameliorarea rapidă în cabinetul medical sau în cadrul departamentului de urgențe

(OTC, fără prescripție medicală [*over the counter*], im., intramuscular; iv., intravenos; sc., subcutanat)

[a]Dacă este posibil, tratamentul simptomatic nu ar trebui să depășească 10 zile/lună pentru a evita cefaleea cauzată de abuzul de analgezice.

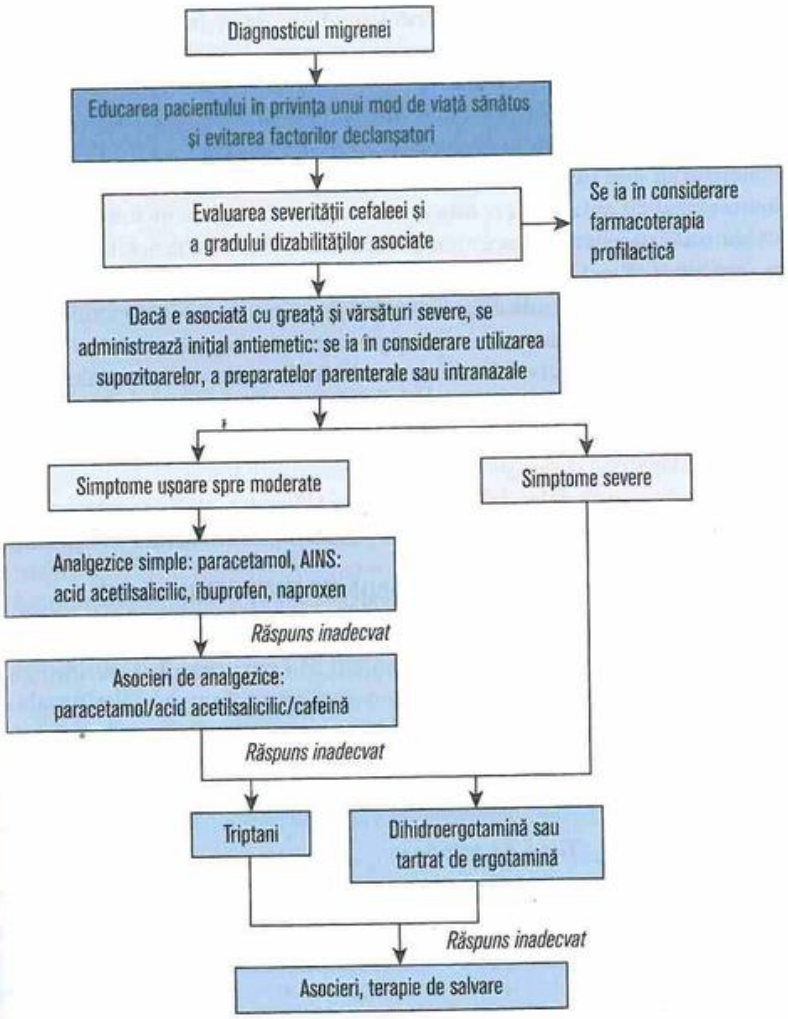


FIGURA 54–1. Algoritm pentru tratamentul migrenei

ANALGEZICE ȘI ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE

- **Analgezicele simple** și **antiinflamatoarele nesteroidiene** (AINS) reprezintă tratamentul de primă linie pentru atacurile migrenoase ușoare spre moderate; de asemenea, la acestea răspund și unele atacuri severe. **Acidul acetilsalicilic, diclofenacul, ibuprofenul, ketorolacul, naproxenul, acidul tolfenamic** și asocierile de **paracetamol** cu **acid acetilsalicilic** și **cafeină** sunt eficiente.
- AINS par să prevină inflamația mediată neurogenic de la nivelul sistemului trigemino-vascular prin inhibarea sintezei de prostaglandine.
- Supozitoarele rectale și **ketorolacul** im. sunt o opțiune pentru pacienții cu greață și vomă severă.
- Asocierea de **paracetamol, acid acetilsalicilic** și **cafeină** e aprobată în Statele Unite pentru ameliorarea durerii în migrenă.
- Acidul acetilsalicilic și paracetamolul sunt disponibile pe bază de rețetă în combinație cu barbiturice cu durată scurtă de acțiune (**butalbital**). Nu există studii randomizate, placebo-controlate care să susțină eficacitatea preparatelor cu butalbital în migrenă.

ALCALOIZI DIN ERGOT ȘI DERIVAȚI

- **Alcaloizii din ergot** sunt utili în tratamentul atacurilor migrenoase moderate spre severe. Aceștia sunt agoniști neselectivi ai receptorilor $5HT_1$ ce determină constricția vaselor de sânge intracraniene și inhibă dezvoltarea inflamației neurogenice la nivelul sistemului trigemino-vascular. Apare constricție venoasă și arterială.

- **Tartratul de ergotamină** este disponibil pentru administrare orală, sublinguală sau rectală. Preparatele orale și rectale conțin cafeină pentru a spori absorbția și a potența analgezia. Se titrează la doza eficace care nu provoacă greață.
- **Dihidroergotamina (DHE)** e disponibilă pentru administrare intranazală și parenterală (im., iv. sau sc.). Pacienții își pot administra singuri DHE im. sau sc.
- Greața și vărsăturile sunt frecvente în cazul derivaților de ergotamină, de aceea se ia în considerare pretratament cu antiemetice. Alte efecte adverse frecvente includ durere abdominală, slăbiciune, oboseală, parestezii, durere musculară, diaree și durere toracică. Simptomele ischemiei periferice severe (ergotism) includ extremități reci, amorțite și dureroase; parestezii continue; puls periferic diminuat și claudicație. Extremități cangrenoase, infarct miocardic, necroză hepatică și ischemie intestinală și cerebrală apar rar în cazul ergotaminei. Nu se administrează **derivați de ergotamină** și **triptani** la mai puțin de 24 de ore unul de celălalt.
- Contraindicațiile pentru utilizarea derivaților de ergot includ insuficiență renală și hepatică; boli coronariene, cerebro-vasculare și vasculare periferice; hipertensiune arterială necontrolată, sepsis, sarcină și alăptare.
- DHE nu pare să determine cefalee de rebound, dar este important să se respecte restricționarea dozelor, asemănător tartratului de ergotamină, pentru a preveni această complicație.

AGONIȘTI AI RECEPTORILOR SEROTONINERGICI (TRIPTANI)

- **Triptanii (Tabelul 54–3)** reprezintă tratamentul de primă linie pentru pacienții cu migrenă moderată spre severă sau ca terapie de salvare atunci când tratamentul nespecific este ineficient.

TABEL 54–3 Caracteristicile farmacocinetice ale triptanilor

Medicament	Timp de înjumătățire (ore)	Timp de atingere a concentrației plasmatice maxime(t_{max})	Biodisponibilitate (%)	Eliminare
Almotriptan	3–4	1,4–3,8 ore	80	MAO-A, CYP3A4, CYP2D6
Eletriptan	4–5	1–2 ore	50	CYP3A4
Frovatriptan	25	2–4 ore	24–30	Majoritar nemodificat, CYP1A2
Naratriptan	5–6	2–3 ore	63–74	În mare parte nemodificat, CYP450 (diverse izoenzime)
Rizatriptan Cpr. orale Cpr. orodispersabile	2–3	 1–1,2 ore 1,6–2,5 ore	45	MAO-A
Sumatriptan Soluție injectabilă sc. Cpr. orale Spray nazal	2	 12–15 minute 2,5 ore 1–2,5 ore	 97 14 17	MAO-A
Zolmitriptan Cpr. orale Cpr. orodispersabile Spray nazal	3	 2 ore 3,3 ore 4 ore	40–48	CYP1A2, MAO-A

(CYP, citocrom P450; cpr., comprimate; MAO-A, monoaminoxidaza A; sc., subcutanat)

- Sunt agoniști selectivi ai receptorilor $5HT_{1B}$ și $5HT_{1D}$. Ameliorarea cefaleei migrenoase rezultă din (1) normalizarea dilatației arterelor intracraniene, (2) inhibarea eliberării de peptide vasoactive și (3) inhibarea transmisiei prin căile neuronale ascendente secundare către talamus.
- **Sumatriptan** soluție injectabilă sc. este condiționat sub formă de dispozitiv de autoinjectare pentru autoadministrare. Comparativ cu formulările orale, administrarea sc. oferă eficacitate sporită și un debut mai rapid al acțiunii. Sumatriptanul intranazal are, de asemenea, un debut mai rapid al efectului comparativ cu formularea orală și produce un răspuns asemănător.
- Triptanii de generația a doua (exceptând sumatriptanul) au biodisponibilitate orală mai mare și timpi de înjumătățire mai lungi comparativ cu sumatriptanul, ceea ce ar reduce teoretic recurența cefaleei. Totuși, sunt necesare studii clinice comparative pentru a demonstra eficacitatea relativă a acestora. **Frovatriptanul** și **naratriptanul** au timpul de înjumătățire cel mai lung, cel mai lent debut al acțiunii și mai puține recurențe.
- Caracteristicile farmacocinetice ale triptanilor sunt prezentate în **Tabelul 54–3**.
- Lipsa de răspuns la terapia cu un triptan nu exclude eficacitatea terapiei cu un alt triptan.
- Reacțiile adverse ale triptanilor includ parestezii, oboseală, amețeală, înroșirea feței, senzație de căldură și somnolență. Efecte minore la locul de administrare au fost raportate la administrarea sc., iar la administrarea intranazală pot apărea modificarea gustului și disconfort nazal. Până la 25% dintre pacienți au raportat durere toracică, presiune, senzație de greutate sau dureri la nivelul pieptului sau gâtului. Mecanismul acestor simptome este necunoscut, dar la majoritatea pacienților e puțin probabilă o cauză cardiacă. Au fost raportate cazuri izolate de infarct miocardic și vasospasm coronarian cu ischemie.
- Contraindicațiile includ cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială necontrolată, boala vasculară cerebrală, migrena hemiplegică și bazilară și sarcina. Nu se administrează triptani la mai puțin de 24 de ore de la administrarea derivaților de ergotamină sau la mai puțin de 2 săptămâni de la terapia cu inhibitori ai monoaminoxidazei. Utilizarea concomitentă a triptanilor cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei poate cauza sindrom serotoninergic, ce poate pune viața în pericol.
- Triptanii se utilizează cu precauție la pacienții cu risc de boli coronariene nedetectate. Se recomandă o evaluare coronariană înaintea administrării triptanilor femeilor post-menopauză, bărbaților peste 40 de ani și pacienților cu factori de risc necontrolați, iar prima doză se administrează sub supraveghere medicală.

OPIOIDE

- **Opioidele** și derivații (de ex., **meperidină**, **butorfanol**, **oxicodonă** și **hidromorfonă**) sunt rezervate pentru pacienții cu cefalee ocazională, moderată - severă, pentru care terapiile convenționale sunt contraindicate, sau ca terapie de salvare după eșecul terapiilor convenționale. Terapia cu opioide trebuie supravegheată îndeaproape.

Tratamentul farmacologic profilactic al migrenei

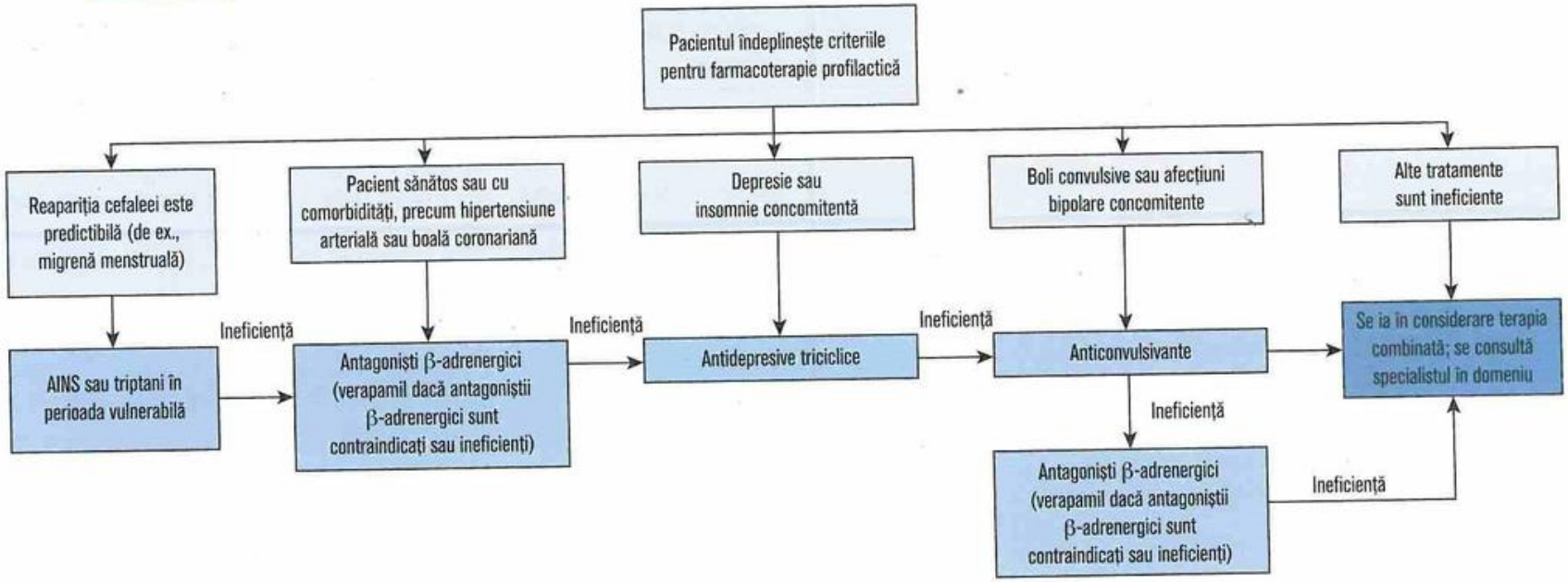
- Tratamentul profilactic (**Tabelul 54–4** și **Fig. 54–2**) se administrează zilnic pentru a reduce frecvența, severitatea și durata atacurilor și pentru a crește răspunsul la tratamentul durerilor acute.
- Se ia în considerare tratamentul profilactic în cazul migrenelor recurente ce produc dizabilități semnificative, în cazul atacurilor frecvente ce necesită medicație simptomatică de mai mult de două ori pe săptămână, atunci când tratamentele simptomatice sunt ineficiente, contraindicate sau produc reacții adverse grave, în cazul formelor particulare de migrenă ce provoacă perturbări profunde, sau în cazul în care există risc de leziune neurologică; se ia în considerare și preferința pacientului de a limita numărul atacurilor.
- Tratamentul profilactic se poate administra și intermitent, când cefaleea apare într-o manieră predictibilă (de ex., indusă de exercițiu sau migrenă menstruală).
- Deoarece eficacitatea medicamentelor utilizate în scop profilactic pare să fie similară, selectarea acestora se face pe baza profilurilor de siguranță și a comorbidităților. Răspunsul la tratament este impredictibil și este necesară o perioadă de încercare de 2–3 luni pentru a ajunge la beneficiul clinic.
- Doar **propranololul**, **timololul**, **divalproexul sodic** și **topiramatul** sunt aprobate de FDA (*Food and Drug Administration*) pentru tratamentul profilactic al migrenei.
- Profilaxia se inițiază cu doze mici, care se cresc treptat, până la atingerea unui efect terapeutic sau până când reacțiile adverse devin intolerabile.

TABEL 54–4 Posologia medicamentelor utilizate în tratamentul profilactic al migrenei

Medicament	Doză inițială	Doze uzuale	Observații
Antagoniști β-adrenergici			
Atenolol[a] (Tenormin)	50 mg/zi	50–200 mg/zi	
Metoprolol[b] (Toprol, Toprol XL)	100 mg/zi în doze divizate	100–200 mg/zi în doze divizate	Formulările cu durată scurtă de acțiune se administrează de 4 ori pe zi, iar cele cu durată lungă de 2 ori pe zi; disponibil ca formulări cu eliberare prelungită
Nadolol[a] (Corgard)	40–80 mg/zi	80–240 mg/zi	
Propranolol[b] (Inderal, Inderal LA)	40 mg/zi în doze divizate	40–160 mg/zi în doze divizate	Formulările cu durată scurtă de acțiune se administrează de 2–3 ori pe zi, iar cele cu durată lungă de 1–2 ori pe zi; disponibil ca formulări cu eliberare prelungită
Timolol[b] (Blocadren)	20 mg/zi în doze divizate	20–60 mg/zi în doze divizate	
Antidepresive			
Amitriptilină[a] (Elavil)	10 mg la culcare	20–50 mg la culcare	
Venlafaxină[a] (Effexor, Effexor-XR)	37,5 mg/zi	75–150 mg/zi	Disponibil ca formulări cu eliberare prelungită; se crește doza după o săptămână
Anticonvulsivante			
Topiramat[b] (Topamax)	25 mg/zi	50–200 mg/zi în doze divizate	Eficacitate similară cu a amitriptilinei, propranololului sau valproatului; se crește doza cu 25 mg/săptămână
Acid valproic/divalproex sodic[b] (Depakene, Depakote, Depakote ER)	250–500 mg/zi în doze divizate sau zilnic pentru preparatele cu eliberare prelungită	500–1500 mg/zi în doze divizate sau zilnic pentru preparatele cu eliberare prelungită	Se monitorizează concentrația plasmatică dacă se suspectează necomplianța

Antiinflamatoare nesteroidiene			
Ibuprofen[a] *(Motrin)*	400–1200 mg/zi în doze divizate	Similar cu doza inițială	Se utilizează intermitent, la fel ca în cazul prevenirii migrenei menstruale; utilizarea zilnică sau prelungită poate duce la cefalee din cauza abuzului de medicamente și este limitată de toxicitatea potențială
Ketoprofen[a] (Orudis)	150 mg/zi în doze divizate	Similar cu doza inițială	
Naproxen sodic[a] (Aleve, Anaprox)	550–1100 mg/zi în doze divizate	Similar cu doza inițială	
Agoniști serotoninergici (triptani)			
Frovatriptan[b] (Frova)	2,5 mg/zi sau 5 mg/zi în doze divizate	Similar cu doza inițială	Se administrează în perioada premenstruală pentru a preveni migrena menstruală
Naratriptan[a] (Amerge)	2 mg/zi în doze divizate	Similar cu doza inițială	
Zolmitriptan[a] (Zomig)	5–7,5 mg/zi în doze divizate	Similar cu doza inițială	
Alte medicamente			
Histamină[a] (Histatrol)	1–10 ng de 2 ori/săptămână	Similar cu doza inițială	Poate determina prurit și senzație de arsură, tranzitorii, la locul de administrare
Magneziu[a]	400 mg/zi	800 mg/zi în doze divizate	Poate fi mai util în migrena cu aură și migrena menstruală
MIG-99[a] (Tanacetum parthenium, spilcuță)	10–100 mg/zi în doze divizate	Similar cu doza inițială	Întreruperea bruscă a tratamentului poate fi asociată cu agravarea cefaleei
Speciile genului Petasites[b]	100–150 mg/zi în doze divizate	150 mg/zi în doze divizate	Se utilizează doar preparate comerciale, planta fiind carcinogenă
Riboflavină[a]	400 mg/zi în doze divizate	400 mg/zi în doze divizate	Efecte benefice doar după 3 luni

[a]Nivel B de evidență – probabil eficient (1 studiu de clasa I sau 2 studii de clasa II).
[b]Nivel A de evidență – eficacitate demonstrată (≥ 2 studii de clasa I).
(Date din Silberstein SD, Holland S, et al. Neurology 2012;78:1337–1345; Holland S, Silberstein SD, et al. Neurology 2012;78:1346–1353. Copyright © the American Academy of Neurology.)



(AINS, antiinflamatoare nesteroidiene)

FIGURA 54–2. Algoritm pentru tratamentul profilactic al migrenei

- Profilaxia se continuă cel puțin 6–12 luni după ce frecvența și severitatea cefaleei s-au diminuat și apoi se poate scădea treptat sau se poate întrerupe.

ANTAGONIȘTI β-ADRENERGICI

- **Propranololul, timololul** și **metoprololul** reduc frecvența atacurilor migrenoase cu 50% la peste 50% dintre pacienți. **Atenololul** și **nadololul** pot fi eficienți.
- Efectele adverse includ somnolență, oboseală, tulburări de somn, vise intense, tulburări de memorie, depresie, disfuncții sexuale, bradicardie și hipotensiune.
- Se utilizează cu prudență la pacienți cu insuficiență cardiacă, boală vasculară periferică, tulburări de conducere atrio-ventriculară, astm, depresie și diabet.

ANTIDEPRESIVE

- Antidepresivele triciclice (ATC), **amitriptilina** și **venlafaxina**, sunt probabil eficiente pentru profilaxia migrenelor. Datele sunt insuficiente pentru a susține sau a respinge eficacitatea altor antidepresive.
- Efectele lor benefice în profilaxia migrenei sunt independente de activitatea antidepresivă și pot fi asociate cu un proces de reglare negativă (*down regulation*) al receptorilor $5HT_2$ de la nivel central, creșterea concentrației noradrenalinei sinaptice și creșterea activității receptorilor opioizi.
- ATC sunt de obicei bine tolerate la dozele utilizate pentru profilaxia migrenei, dar efectele anticolinergice pot limita utilizarea lor, în special la pacienții în vârstă sau la cei cu hiperplazie benignă de prostată sau glaucom. Se administrează de preferat seara, ca urmare a sedării. Pot determina creșterea apetitului și creștere în greutate. Ocazional s-a raportat hipotensiune ortostatică și încetinirea conducerii atrio-ventriculare.

ANTICONVULSIVANTE

- **Acidul valproic, divalproexul sodic** (combinație molară 1:1 de valproat sodic și acid valproic) și **topiramatul** pot reduce frecvența, severitatea și durata cefaleei.
- Reacțiile adverse ale acidului valproic și ale divalproexului sodic includ greață (mai puțin obișnuită în cazul divalproexului sodic și la creșterea treptată a dozei), tremor, somnolență, creștere în greutate, căderea părului și hepatotoxicitate (riscul de hepatotoxicitate pare a fi scăzut în cazul pacienților cu vârsta peste 10 ani, în monoterapie). E necesară evaluarea funcției hepatice la începutul terapiei. Formulările cu eliberare prelungită ale divalproexului sodic se administrează o dată pe zi și sunt mai bine tolerate decât formulările gastro-rezistente. Valproatul este contraindicat în sarcină și la pacienții cu istoric de pancreatită sau boli hepatice cronice.
- 50% dintre pacienți răspund la tratamentul cu **topiramat**. Reacții adverse ca parestezia (~ 50% dintre pacienți) și scăderea în greutate (la 9–12% dintre pacienți) sunt obișnuite. Alte reacții adverse includ oboseală, anorexie, diaree, dificultăți de memorie, probleme de vorbire, perturbarea gustului și greață. Topiramatul se utilizează cu precauție sau se evită administrarea la pacienții cu antecedente de litiază renală sau deteriorare cognitivă.
- **Carbamazepina** poate fi eficientă.

ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE

- **Antiinflamatoarele nesteroidiene** (AINS) au eficacitate modestă în reducerea frecvenței, severității și a duratei atacurilor migrenoase, iar toxicitatea GI și cea renală potențială limitează utilizarea zilnică sau prelungită a acestora.
- Pot fi utilizate intermitent pentru prevenirea cefaleei care apare într-o manieră predictibilă (de ex., migrena menstruală). Se inițiază tratamentul cu până la o săptămână înaintea perioadei vulnerabile și se continuă până ce aceasta a trecut.
- Dovezile cele mai solide privind eficacitatea în prevenirea migrenei sunt disponibile pentru naproxen, iar cele mai reduse pentru acidul acetilsalicilic.

ALTE MEDICAMENTE

- **Verapamilul** a fost larg utilizat, dar dovezile de eficacitate a acestuia sunt inadecvate.
- **Frovatriptanul** este eficient pentru profilaxia migrenei menstruale, iar naratriptanul și zolmitriptanul pot fi eficiente.
- Alte medicamente care ar putea fi eficiente includ speciile genului **Petasites, riboflavina** (**vitamina B_2**), **extractul de spilcuță, magneziul, histamina** subcutanat, **lisinoprilul, candesartanul,**

clonidina, guanfacina și **coenzima Q10**, dar sunt necesare date suplimentare pentru a confirma eficacitatea acestora.

CEFALEEA DE TIP TENSIONAL

- Cefaleea de tip tensional, cea mai comună formă de cefalee primară, este mai des întâlnită la femei decât la bărbați. Durerea este de obicei ușoară până la moderată și nepulsatilă. Durerile episodice pot deveni cronice la unii pacienți.

FIZIOPATOLOGIE

- Durerea se consideră a fi produsă de factori miofaciali și din sensibilizarea periferică a nociceptorilor. Sunt implicate și mecanismele centrale. Stimulii inițiali pot fi stresul psihic, stresul motor, nefiziologic, eliberarea locală miofacială de substanțe iritante sau o combinație a acestora.

TABLOU CLINIC

- Simptomele premonitorii și aura sunt absente, iar durerea este de obicei ușoară până la moderată, bilaterală (având un model de banderolă) și nepulsatilă.
- Poate apărea fotofobia sau fonofobia ușoară. La unii pacienți, mușchii pericranieni sau cervicali pot avea puncte sensibile sau noduli localizați.

TRATAMENT

- Tratamentul nefarmacologic include încurajări și consiliere, managementul stresului, training de relaxare și biofeedback. Dovezile care susțin opțiunile de terapie fizică (de ex., comprese reci sau calde, ultrasunete, stimulare electrică a nervilor, masaj, acupunctură, injecții în punctele de declanșare și blocarea nervilor occipitali) sunt inconsecvente.
- **Analgezicele simple** (în monoterapie sau în asociere cu cafeina) și **AINS** reprezintă opțiunile de bază în episoadele acute. Sunt eficiente **paracetamolul, acidul acetilsalicilic, diclofenacul, ibuprofenul, naproxenul, ketoprofenul** și **ketorolacul**.
- Asocierea acidului acetilsalicilic sau a paracetamolului cu **butalbital** sau, mai rar, cu **codeină**, sunt opțiuni eficiente, dar, dacă este posibil, se recomandă evitarea acestora.
- Pentru a preveni apariția cefaleei tensionale cronice, tratamentul episoadelor de cefalee acută se utilizează cel mult 3 zile/lună (butalbital), 9 zile/lună (asocieri de analgezice), respectiv 15 zile/lună (AINS).
- Nu există dovezi care să susțină eficacitatea miorelaxantelor.
- Se ia în considerare tratamentul profilactic dacă frecvența cefaleei este mai mare de două ori pe săptămână, durata este mai lungă de 3–4 ore sau dacă severitatea duce la consumul exagerat de medicamente sau dizabilități substanțiale.
- Medicamentele cel mai frecvent utilizate în profilaxia cefaleei tensionale sunt **ATC**, dar pot fi eficace și **venlafaxina, mirtazapina, gabapentina, topiramatul** și **tizanidina**.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Se monitorizează frecvența, intensitatea și durata cefaleei și orice modificare a modului de manifestare a durerii. Pacienții trebuie încurajați să țină un jurnal pentru a înregistra frecvența, durata și severitatea durerii, răspunsul la tratament și potențialii factori declanșatori ai migrenei.
- Se monitorizează reacțiile adverse și frecvența utilizării tratamentului recomandat de medic și în automedicație la pacienții ce urmează tratament pentru episoadele acute.
- Se înregistrează modul de utilizare a medicamentelor pentru episoadele acute, în scopul stabilirii necesității terapiei profilactice. În cazul terapiei profilactice se monitorizează atent reacțiile adverse, frecvența utilizării tratamentului pentru episoade acute, posologia și complianța.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 61, „Headache Disorders", autori Deborah S. Minor și Marion T. Kristopher Harrell, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 55

Managementul durerii

• *Durerea* este o experiență subiectivă, senzorială și emoțională neplăcută, asociată cu afectarea tisulară reală sau potențială sau cu funcționarea anormală a nervilor. Aceasta poate fi clasificată ca durere acută, durere cronică sau durerea din cancer.

FIZIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

DURERE ADAPTATIVĂ (FIZIOLOGICĂ)

• Durerea nociceptivă (de ex., când se atinge ceva prea fierbinte, prea rece sau ascuțit) și durerea inflamatorie (de ex., traumă sau intervenții chirurgicale) sunt atât adaptative, cât și protective.
• Etapele procesării durerii sunt:
  ✓ Transducția – stimularea nociceptorilor.
    ❖ Nociceptorii, găsiți atât în structurile somatice, cât și în cele viscerale, sunt activați de stimuli mecanici, termici și chimici. Stimulii nocivi pot provoca eliberarea de citokine și chemokine care sensibilizează și/sau activează nociceptorii.
  ✓ Conducerea – Activarea receptorilor produce potențiale de acțiune care se propagă de-a lungul fibrelor aferente către măduva spinării. Stimularea fibrelor cu diametru mare, slab mielinizate evocă o durere ascuțită și bine localizată. Stimularea fibrelor nemielinizate cu diametru mic produce o durere surdă, slab localizată.
  ✓ Transmisia – Fibrele nociceptive aferente fac sinapsă în cornul dorsal al măduvei spinării, eliberând neurotransmițători excitatori (de ex., glutamat și substanță P). Tractul spinotalamic și alte căi aduc semnalul către structurile corticale superioare ale creierului.
  ✓ Percepția – Experiența durerii apare atunci când semnalele ating structurile corticale superioare. Relaxarea, meditația și distragerea atenției pot diminua durerea, iar depresia și anxietatea pot agrava durerea.
  ✓ Modularea – Factorii modulatori posibili includ glutamatul, substanța P, opioidele endogene, acidul γ-aminobutiric (GABA), noradrenalina și serotonina.
• Interfața dintre neuroni și celulele imune din sistemul nervos central (SNC) poate facilita întreținerea durerii cronice.

DURERE MALADAPTATIVĂ (FIZIOPATOLOGICĂ)

• Durerile fiziopatologice (de ex., nevralgia post-herpetică, neuropatia diabetică, fibromialgia, sindromul intestinului iritabil și cefaleele cronice) sunt deseori descrise ca dureri cronice. Ele rezultă din deteriorarea sau funcționarea anormală a nervilor în SNC sau în sistemul nervos periferic (SNP). Circuitele durerii se reconfigurează uneori din punct de vedere anatomic și biochimic, ducând la durere cronică, hiperalgezie sau alodinie.

TABLOU CLINIC

GENERAL

• Pacienții pot fi în stare de suferință acută sau pot să nu prezinte suferințe semnificative.

SIMPTOME

• Durerea acută poate fi ascuțită sau surdă, arzătoare, ca un șoc, furnicătură, fulgurantă, iradiantă, de intensitate variabilă, cu localizări diverse și care se află într-o relație temporală cu un stimul nociv evident. Durerea cronică poate să apară în mod similar și, adesea, fără o relație temporală cu un stimul nociv. De-a lungul timpului, aspectul durerii cronice se poate schimba (de ex., din ascuțită în surdă).

SEMNE

• Durerea acută poate provoca hipertensiune arterială, tahicardie, diaforeză, midriază și paloare. Aceste semne sunt rareori prezente în durerile cronice. În durerea cronică neasociată cancerului, tind să domine depresia, tulburările de somn, anxietatea, precum și lipsa echilibrului la locul de muncă și în familie.

- În cazul durerii acute, rezultatele tratamentului sunt, în general, previzibile. În durerile cronice, sunt adesea prezente condiții comorbide, iar rezultatele tratamentului sunt adesea greu de anticipat. Pentru durerea cronică neasociată cancerului, este preferată o abordare interdisciplinară (de ex., clinica de durere).

DIAGNOSTIC

- Durerea este întotdeauna subiectivă; astfel, durerea este cel mai bine diagnosticată pe baza descrierii pacientului, a istoricului și a examenului fizic. O descriere inițială a durerii poate fi obținută prin intermediul evaluării PQRST (factori care ameliorează sau care agravează durerea, tipul durerii, iradiere, severitatea și factori temporali [***palliative and provocative factors, quality, radiation, severity, and temporal factors***]). Factorii de natură psihică pot scădea pragul durerii (de ex., anxietatea și depresia). Factorii comportamentali, cognitivi, sociali și culturali pot afecta, de asemenea, experiența durerii.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului:
  - ✓ Durerea acută: ameliorarea durerii, permițând atingerea unor obiective funcționale definite.
  - ✓ Durerea cronică sau neasociată cancerului: îmbunătățirea nivelului de funcționare, scăderea durerii, reducerea consumului de medicamente dacă este posibil și îmbunătățirea calității vieții.
  - ✓ Durerea din cancer: ameliorarea durerii, care permite pacienților să tolereze manipularea diagnostică și terapeutică și care păstrează nivelul de activitate cât de mult posibil, minimizând în același timp efectele adverse.
- **Figurile 55–1** și **55–2** sunt algoritmi pentru gestionarea durerii acute și, respectiv, a durerii la pacienții oncologici.

ANALGEZICE NON-OPIOIDE

- Se inițiază tratamentul cu cel mai eficient analgezic, care are cele mai puține reacții adverse. A se vedea **Tabelul 55–1** pentru posologia la adult a analgezicelor non-opioide aprobate de *Food and Drug Administration* (FDA) din SUA.
- Paracetamolul și antiinflamatoarele nesteroidiene (**AINS**) sunt adesea preferate în locul opioidelor în cazul durerii ușoare până la moderate. AINS reduc sinteza de prostaglandine, micșorând numărul de impulsuri nociceptive primite de SNC.
- **AINS** pot fi utile în special pentru durerea osoasă asociată cancerului și durerea lombară cronică, de intensitate scăzută. Perioada adecvată pentru a încerca un AINS este de aproximativ o lună. Utilizarea de durată lungă poate determina reacții adverse gastrointestinale (GI), cardiace și renale. Pentru tratamentul artritei articulațiilor mici sau superficiale, AINS topice pot avea o eficacitate similară celor administrate oral, dar cu un profil de siguranță îmbunătățit.
- **Paracetamolul** are activitate analgezică și antipiretică, dar acțiune antiinflamatoare foarte redusă. Prezintă hepatotoxicitate mare în caz de supradozare, iar eficacitatea sa a fost pusă la îndoială.

ANALGEZICE OPIOIDE

- Există foarte puține informații care să sprijine siguranța și eficacitatea opioidelor în tratamentul durerii cronice neasociate cancerului. Dacă opioidele sunt utilizate în acest context, se selectează cu atenție pacienții și se identifică riscurile (de ex., folosirea incorectă și abuzul) înainte de inițierea terapiei, utilizând acorduri de tratament care să scoată în evidență responsabilitățile (pacientului). La momentul inițial și pe tot parcursul tratamentului, se vor evalua comportamentele aberante și riscurile de folosire incorectă, abuz și dependență (de ex., istoric de abuz, de utilizare incorectă, al diversiunii sau al dependenței; istoric familial de abuz de substanțe și diagnostice psihiatrice subiacente). Screeningul aleatoriu pentru droguri și ținerea unei evidențe stricte a comprimatelor pot fi utile.
- Debutul acțiunii **opioidelor** orale apare la aproximativ 45 de minute, iar efectul de vârf este, de obicei, observat în aproximativ 1 până la 2 ore.

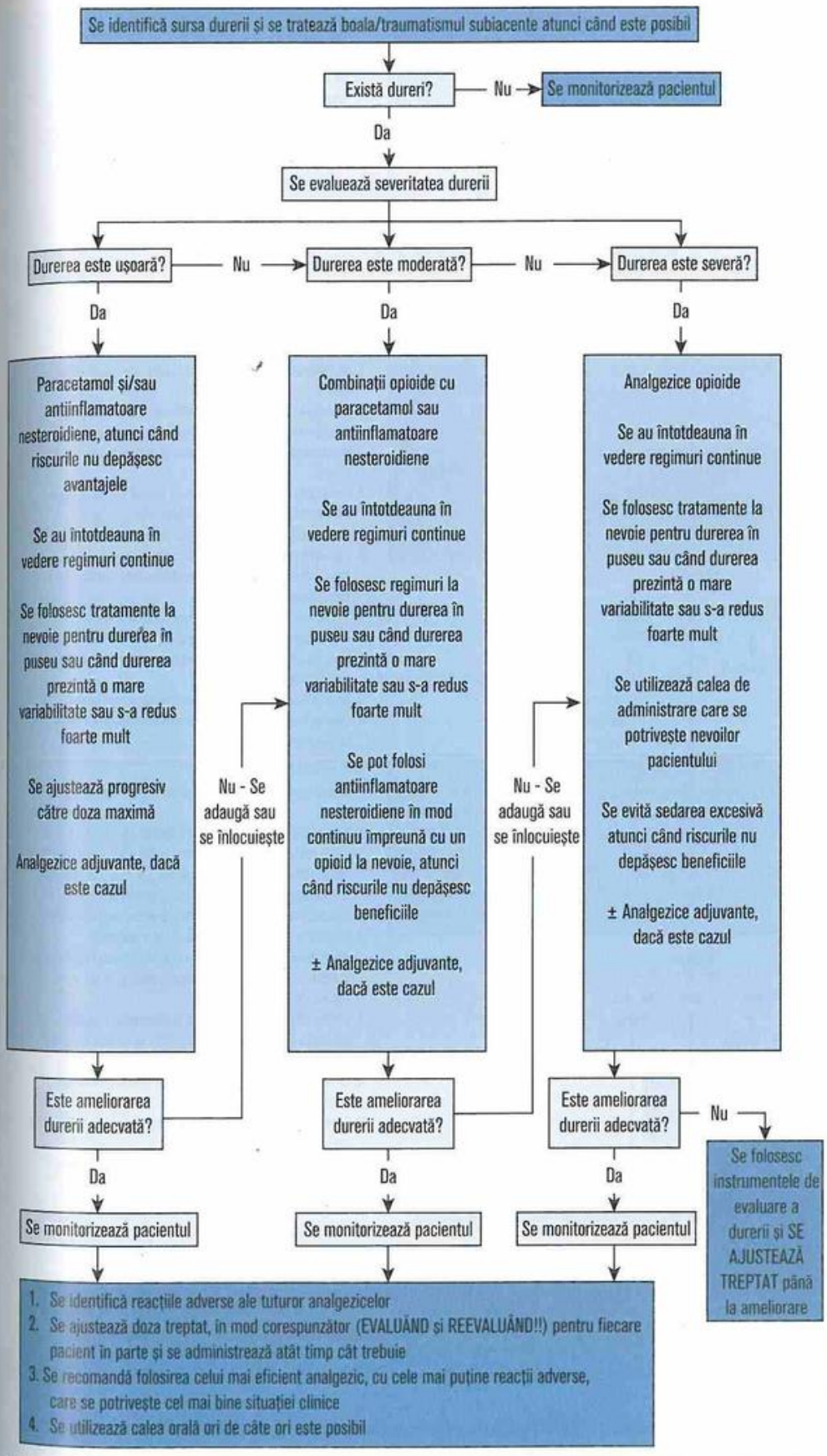


FIGURA 55–1. Algoritm pentru managementul durerii acute. (Date modificate după *Omnicare, Inc, Acute Pain Pathway.*)

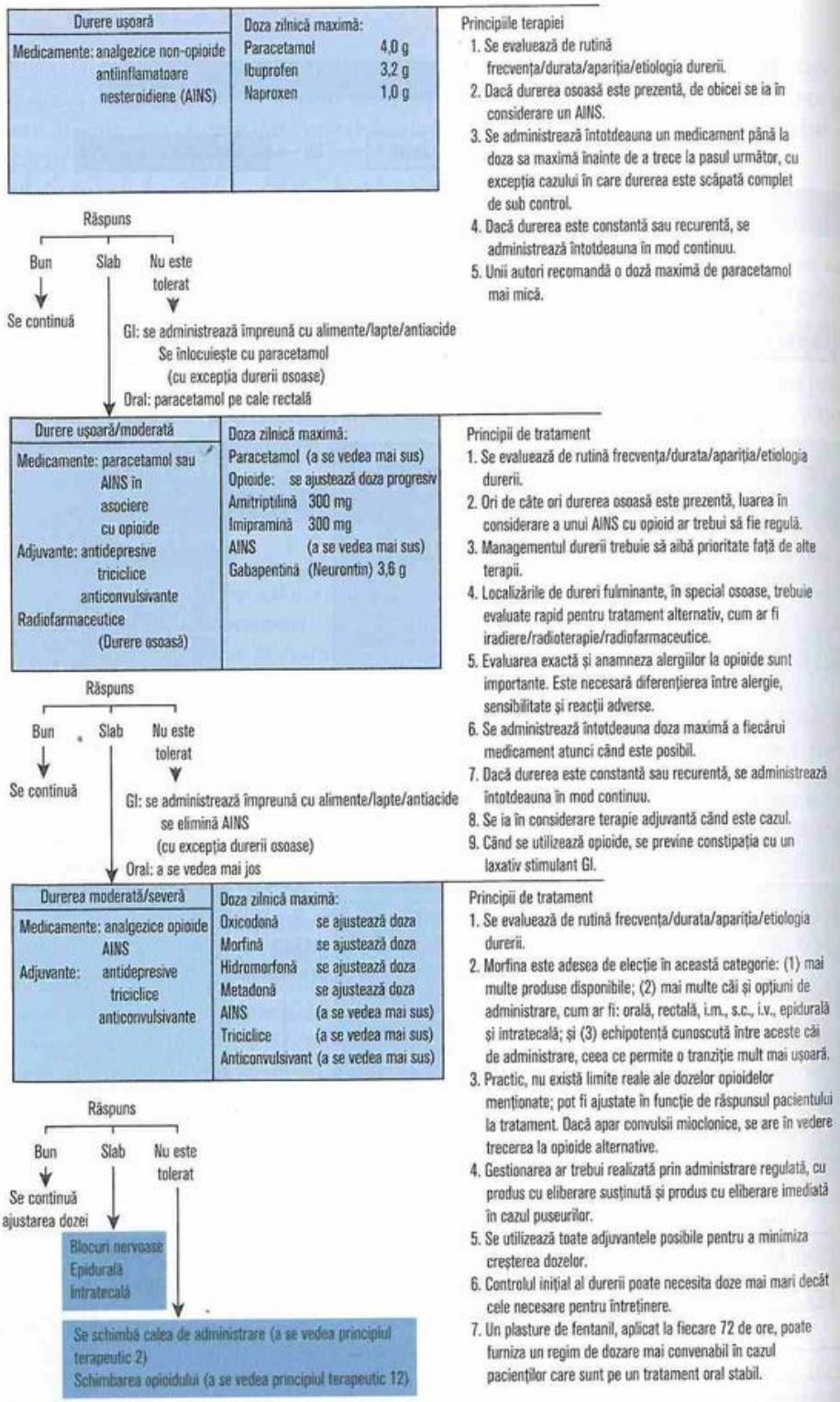


FIGURA 55–2. Algoritm pentru managementul durerii la pacienții oncologici. (Date modificate după *Kaiser Permanente Algorithm for Pain Management in Patients with Advanced Malignant Disease. Hooten WM, Timming R, Belgrade M, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Assessment and Management of Chronic Pain. Updated November 2013.*)

TABEL 55-1 *Dozele pentru adulți ale analgezicelor non-opioide (sunt incluse doar medicamentele analgezice aprobate de FDA)*

Clasă și substanță medicamentoasă (Denumire comercială)	Timp de înjumătățire aproximativ (h)	Posologie uzuală (mg)	Doză maximă (mg/zi)
Salicilați			
Acid acetilsalicilic[a] – aspirină (diverse)	0,25	325–1000 la 4–6 h	4000
Trisalicilat de colină și magneziu (diverse)	9–17	1000–1500 la 12 h 750 la 8 h (vârstnici)	3000
Diflunisal (Dolobid, diverse)	8–12	500–1000 inițial 250–500 la 8–12 h	1500
Salsalat (diverse)	1	1000 la 12 h sau 500 la 6 h	3000
Para-aminofenoli			
Paracetamol[a] (oral – Tylenol, diverse; parenteral – Ofirmev)	2–3	325–1000 la 4–6 h	4000[b] Dozele pediatrice sunt mai reduse, în funcție de greutatea corporală
Derivați de acid fenamic			
Meclofenamat (diverse)	0,8–3,3	50–100 la 4–6 h	400
Acid mefenamic (Ponstel)	2	Inițial 500, 250 la 6 h (max. 7 zile)	1000[c]
Acid piranocarboxilic			
Etodolac (diverse) (cu eliberare imediată)	7,3	200–400 la 6–8 h	1000 pentru formulările cu eliberare imediată; 1200 pentru formulările cu eliberare prelungită
Derivați de acid acetic			
Diclofenac potasic (Cataflam, diverse, Flector [plasture transdermic] Voltaren Gel, Pennsaid [soluție])	1,9	La unii pacienți, inițial 100, 50 de 3 ori/zi Plasture transdermic disponibil – pentru aplicare de 2 ori/zi pe zona dureroasă (doar pe pielea intactă); dozarea gelurilor și a soluțiilor este specifică fiecărei articulații	150[d]
Acizi propionici			
Ibuprofen[a] (Motrin, Caldolor, diverse)	2–2,5	200–400 la 4–6 h injectabil, 400–800 la 6 h (în perfuzie timp de 30 min)	3200[e] 2400[e] 1200[f]
Fenoprofen (Nalfon, diverse)	3	200 la 4–6 h	3200
Ketoprofen (diverse)	2	25–50 la 6–8 h	300 200 pentru formulările cu eliberare prelungită

(continuare)

TABEL 55-1 Dozele pentru adulți ale analgezicelor non-opioide (sunt incluse doar medicamentele analgezice aprobate de FDA) (*continuare*)

Clasă și substanță medicamentoasă (Denumire comercială)	Timp de înjumătățire aproximativ (h)	Posologie uzuală (mg)	Doză maximă (mg/zi)
Naproxen (Naprosyn, Anaprox, diverse)	12–17	500 inițial 500 la 12 h sau 250 la 6–8 h	1000[c]
Naproxen sodic[a] (Aleve, diverse, combinat cu esomeprazol [Vimovo])	12–17	La unii pacienți, 440 inițial[f] 220 la 8–12 hf	660[f]
Acid pirolizin-carboxilic			
Ketorolac – parenteral (Toradol, diverse)	5–6	30[g]–60 (im. doză unică) 15[g]–30 (iv. doză unică) 15[g]–30 la 6 h (doză iv.) (max. 5 zile)	30[g]–60 15[g]–30 60[g]–120
Ketorolac – oral, indicat doar pentru continuarea terapiei parenterale (diverse)	5–6	10 la 4–6 h (max. 5 zile, incluzând dozele parenterale) La pacienții adulți (cu excepția vârstnicilor), doza inițială orală este de 20	40
Ketorolac– spray nazal, indicat pentru dureri acute, moderate până la moderat – severe		1 pulverizare (15,75 mg) în fiecare nară la 6–8 h la adulți <65 ani și greutate ≥50 kg	126
Pirazoli			
Celecoxib (Celebrex)	11	Inițial 400 urmat de alte 200 în prima zi, apoi 200 de două ori/zi (notă: unele recomandări prevăd doze de întreținere de 200 mg/zi din cauza riscurilor cardiovasculare)	400

(FDA, *Food and Drug Administration*; h, ore; im., intramuscular; iv., intravenos)

[a]Disponibil atât fără prescripție medicală (*over the counter* – OTC), cât și ca medicament cu prescripție.

[b]Unii experți consideră că doza de 4000 mg poate fi prea mare. Doza maximă OTC 3000 mg zilnic, mai redusă la copii, în funcție de greutatea corporală.

[c]Până la 1250 mg în prima zi.

[d]Până la 200 mg în prima zi.

[e]Este posibil ca unii pacienți să răspundă mai bine la 3200 mg față de 2400 mg, deși studii bine controlate nu indică răspunsuri mai bune; de luat în considerare riscurile vs. beneficii atunci când se utilizează 3200 mg/zi.

[f]Doză OTC.

[g]Doze pentru vârstnici și pacienți sub 50 kg.

TABEL 55–2 *Analgezice opioide, analgezice centrale, antagoniști opioizi*

Clasă și substanță medicamentoasă (Denumire comercială)	Sursă de obținere	Capacitate relativă de eliberare a histaminei	Cale de administrare*	Doze echianalgezice la adulți (mg)	Debut aproximativ al efectului (min)/ Timp de înjumătățire (h)
Fenantreni (agoniști de tip morfinic)					
Morfină (Embeda[1] diverse)	Naturală	+++	im./iv. oral	10 30	10–20/2
Hidromorfonă (Dilaudid, Exalgo, diverse)	Semisintetică	+	im. oral	1,5 7,5	10–20/2–3
Oximorfonă (Numorphan, Opana)	Semisintetică	+	im. oral	1 10	10–20/2–3
Levorfanol (diverse)	Semisintetică	+	im. oral	Variabilă Variabilă	10–20/12–16
Codeină (diverse)	Naturală	+++	im. oral	15–30[a] 15–30[a]	10–30/3
Hidrocodonă (disponibilă în combinație, singură în formulări cu eliberare prelungită – Hysingla ER, Zohydro ER)	Semisintetică	N/A	oral	5–10[a]	30–60/4
Oxicodonă (OxyContin[1], Oxecta[1], Xtampza, Xartemis XR [oxicodonă & paracetamol])	Semisintetică	+	oral	15–30[b]	30–60/2–3

(continuare)

TABEL 55–2 Analgezice opioide, analgezice centrale, antagoniști opioizi (*continuare*)

Clasă și substanță medicamentoasă (Denumire comercială)	Sursă de obținere	Capacitate relativă de eliberare a histaminei	Cale de administrare*	Doze echianalgezice la adulți (mg)	Debut aproximativ al efectului (min)/ Timp de înjumătățire (h)
Fenilpiperidine (agoniști ai petidinei)					
Petidină (meperidină) (Demerol, diverse)	Sintetică	+++	im./iv.	75	10–20/3–5
			oral	300[b]; nerecomandat	
Fentanil (Sublimaze, Duragesic, Lazanda, Abstral, Fentora, Subsys, OTFC, Ionsys, diverse)	Sintetică	+	im.	0,125[c]	7–15/3–4
			transdermic, bucal, transmucozal, sublingual, inhalator nazal	Variabilă[d] Variabilă[d]	
Derivați de difenilheptan (agoniști ai metadonei)					
Metadonă	Sintetică	+	im./iv.	Variabilă[e] (acut)	
(Dolophine, diverse)			oral im. oral	Variabilă[e] (acut) Variabilă[e] (cronic) Variabilă[e] (cronic)	30–60/12–190
Derivați agoniști–antagoniști					
Pentazocină (Talwin, diverse)	Sintetică	N/A	im. oral	Nerecomandată 50[a]	 15–30/2–3
Butorfanol (Stadol, diverse)	Sintetică	N/A	im. Intranazal	2 1[a] (o pulverizare)	10–20/3–4
Nalbufină (Nubain, diverse)	Sintetică	N/A	im./iv.	10	<15/5

Buprenorfină (Buprenex, Butrans, Suboxone, Belbuca, Subutex, diverse)	Sintetică	N/A	im. transdermic sublingual	0,3 Variabilă Variabilă	10–20/2–3
Antagonist					
Naloxonă (Narcan, diverse)	Sintetică	N/A	iv.	0,4–2[f]	1–2 (iv.), 2–5 (im.)/0,5–1,3
Metilnaltrexonă (Relistor)	Sintetică	N/A	s.c.	Variabilă	
Naltrexonă (Revia)	Sintetică	N/A	oral		
Alvimopan (Entereg)	Sintetică	N/A	oral	12 mg QD-Q12 h	
Naloxegol (Movantik)	Sintetică	N/A	oral	12,5–25 mg QD	120/6–11
Analgezice centrale					
Tramadol (Ultram, Rybix, Ryzolt, ConZip, diverse)	Sintetică	N/A	oral	50–100[a,g,h]	<60/5–7
Tapentadol (Nucynta)	Sintetică	N/A	oral	50–100[a,g,h]	până la 60/4

(im., intramuscular; iv., intravenos; N/A, indisponibil)

*Calea im. ar trebui evitată oricând este posibil – produce durere semnificativă la administrare, iar viteza și gradul de absorbție sunt foarte variabile. Atunci când calea iv. nu este disponibilă, se administrează subcutan (sc.).

[a]Doar doza inițială (echianalgezia nu este prezentată).

[b]Dozele inițiale trebuie să fie mai scăzute (oxicodonă 5–10 mg, meperidină 50–150 mg).

[c]Doza de morfină echivalentă pe cale orală = variabilă.

[d]Doar pentru puseu dureros. Conversia la dozele echianalgezice ar trebui evitată pentru formulări transmucozale cu eliberare imediată cu fentanil (*transmucosal immediate release fentanyl* – TIRF).

[e]Doza echianalgezică de metadonă, comparată cu alte opioide, va scădea progresiv, cu cât doza anterioară de opioid a fost mai mare. Precauție la inițierea terapiei la pacienți care nu au mai utilizat opioide.

[f]Dozele inițiale care trebuie folosite în cazuri de supradoză cu opioizi.

[g]În prima zi de administrare se poate administra o doză suplimentară la o oră după prima doză.

[h]Debutul acțiunii poate fi diferit pentru formulările cu acțiune prelungită. Recomandările privind dozele maxime pot fi diferite de cele pentru formulările cu eliberare imediată.

[i]Aprobată de FDA ca formulare pentru descurajarea abuzului.

TABEL 55-3 Recomandări de utilizare a analgezicelor

Medicament(e)	Doze (Se utilizează doza minimă eficace, se ajustează progresiv doza, crescător sau descrescător, în funcție de răspunsul pacientului. Pacienții cu toleranță la opioide pot necesita modificarea dozei)	Observații
AINS/paracetamol/ acid acetilsalicilic	Se folosește doza minimă eficace pentru cea mai scurtă durată posibilă	Utili pentru durerea ușoară până la moderată
		Se poate utiliza în combinație cu opioide pentru a reduce dozele din fiecare
		Utilizarea regulată a alcoolului și a paracetamolului poate determina toxicitate hepatică
		Precauție pentru evitarea supradozării când se folosesc combinații ale acestor agenți
		Afectarea renală subiacentă, hipovolemia și insuficiența cardiacă pot predispune la nefrotoxicitate
Morfină	oral 5–30 mg la 4 h[a]	Medicamentul de elecție în durerile severe
	im. 5–20 mg la 4 h[a]	Se utilizează un produs cu eliberare imediată împreună cu un produs cu eliberare întârziată pentru a controla durerea în puseu la pacienții cu cancer
	iv. 5–15 mg la 4 h[a]	Doza iv. tipică în cazul analgeziei controlate de pacient este de 1 mg, cu un interval de blocare a pompei (*lock out*) de 10 minute
	SR 15–30 mg la 12 h (poate fi necesară la 8 h la unii pacienți)	Sunt disponibile produse cu administrare la fiecare 24 de ore; precauție la pacienții cu insuficiență renală
	Rectal 10–20 mg la 4 h[a]	
Hidromorfonă	oral 2–4 mg la 4–6 h[a]	Utilizată în durerea severă
	XR 8 mg până la 64 mg la 24 h	Mai puternică decât morfina; altfel, nu prezintă alte avantaje
	im. 1–2 mg la 4–6 h[a]	
	iv. 0,5–2 mg la 4 h[a]	Doza iv. tipică în cazul analgeziei controlate de pacient este de 0,2 mg, cu un interval de blocare a pompei (*lock out*) de 10 minute
	Rectal 3 mg la 6–8 h[a]	Disponibil produs cu administrare la fiecare 24 de ore (Exalgo)
Oximorfonă	im. 1–1,5 mg la 4–6 h[a]	Utilizată în durerea severă
	iv. 0,5 mg la 4–6 h[a]	Nu are avantaje față de morfină
	oral cu eliberare imediată 5–10 mg la 4–6 h[a]	Se utilizează un produs cu eliberare imediată împreună cu un produs cu eliberare controlată pentru a gestiona puseurile dureroase la pacienții cu cancer sau cu durere cronică

	oral cu eliberare prelungită 5–10 mg la 12 h[a]	Producătorul recomandă 5 mg la 12 h la pacienții care nu au mai utilizat Formulările cu eliberare prelungită se administrează pe stomacul gol
Levorfanol	oral 2–3 mg la 6–8 h[a] (Levo-Dromoran) oral 2 mg la 3–6 h[a] (Levorphanol Tartrate) im. 1–2 mg la 6–8 h[a] iv. 1 mg la 3–6 h[a]	Utilizat în durerea severă Timp de înjumătățire prelungit, util la pacienții cu cancer În cazul durerii cronice se așteaptă 3 zile între ajustările dozelor
Codeină	oral 15–60 mg la 4–6 h[a] im. 15–60 mg la 4–6 h[a]	Folosită în dureri ușoare până la moderate Analgezic slab; promedicament analgezic
Hidrocodonă	oral 5–10 mg la 4–6 h[a]	Folosită în dureri moderate/severe
Oxicodonă	oral 5–15 mg la 4–6 h[a] Eliberare controlată 10–20 mg la 12 h	Folosită în dureri moderate/severe Se utilizează un produs cu eliberare imediată împreună cu un produs cu cedare controlată pentru a gestiona durerea în puseu la pacienții cu cancer sau cu durere cronică Eliberare controlată reformulată pentru a descuraja abuzul
Meperidină	im. 50–150 mg la 3–4 h[a] iv. 5–10 mg la 5 min, la nevoie[a]	Folosită în dureri severe Nu se recomandă oral A nu se folosi în insuficiența renală Poate precipita tremurul, mioclonii și convulsiile Inhibitorii monoaminoxidazei pot induce hiperpirexie și/sau convulsii sau simptome de supradoză de opioizi
Fentanil	iv. 25–50 µg/h im. 50–100 µg la 1–2 h[a] Transdermic 25 µg/h la 72 h Transmucozal (Actiq/OTFC comprimate de supt și Onsolis badijonaj bucal) 200 µg se poate repeta o dată, la 30 min după ce se inițiază prima doză, apoi se ajustează treptat	Folosit în dureri severe **Nu se folosește transdermic în dureri acute** Transmucozal pentru puseurile dureroase în cancer la pacienții care primesc deja opioide sau cu toleranță la acestea **Terapia se inițiază întotdeauna cu cea mai mică doză, indiferent de aportul zilnic de opioide. Sunt disponibile și recomandări de ajustare treptată a dozelor, specifice produselor.**

(*continuare*)

TABEL 55–3 Recomandări de utilizare a analgezicelor (*continuare*)

Medicament(e)	Doze (Se utilizează doza minimă eficace, se ajustează progresiv doza, crescător sau descrescător, în funcție de răspunsul pacientului. Pacienții cu toleranță la opioide pot necesita modificarea dozei)	Observații
	Transmucozal (Fentora comprimate bucale) 100 µg, se poate repeta o dată, la 30 min după ce se inițiază prima doză, apoi se ajustează treptat Intranazal (Lazanda Spray) 100 µg (o pulverizare) într-o nară. De așteptat 2 ore înainte de readministrare Sublingual (Subsys Spray) 100 µg (1 pulverizare). De așteptat 4 ore înainte de readministrare Sublingual (Abstral Tablet) 100 µg comprimate administrate sublingual. De așteptat 2 ore înainte de readministrare	
Metadonă	oral 2,5–10 mg la 8–12 h[a] im. 2,5–10 mg la 8–12 h[a]	Eficientă în dureri cronice severe Unii pacienți cu durere cronică pot primi doze la 12 h Doza echianalgezică de metadonă, comparativ cu alte opioide, va scădea progresiv cu cât opioidul anterior s-a administrat în doză mai mare. De evitat ajustarea treptată a dozelor mai frecvent de o dată pe săptămână în durerea cronică.
Pentazocină	oral 50–100 mg la 3–4 h[b] (max. 600 mg zilnic, pentru comprimate de 50 mg ce conțin 0,5 mg de naloxonă) oral 25 mg la 4 h[b] (max. 150 mg/zi, pentru comprimate de 25 mg ce conțin 325 mg de paracetamol)	Agent de linia a doua pentru durerea moderată până la severă Poate precipita sevrajul la pacienții dependenți de opioide Nu se recomandă administrarea parenterală
Butorfanol	im. 1–4 mg la 3–4 h[b] iv. 0,5–2 mg la 3–4 h[b] Intranazal 1 mg (1 pulverizare) la 3–4 h[b] Dacă analgezia este inadecvată după pulverizarea inițială, se poate repeta în cealaltă nară, o dată, în 60–90 min	Agent de linia a doua pentru durerea moderată până la severă Poate precipita sevrajul la pacienții dependenți

	Max. 2 pulverizări (câte una în fiecare nară) la 3–4 h[b]	
Nalbufină	*im./iv. 10 mg la 3–6 h*[b] *(doză max. 20 mg, 160 mg/zi)*	Agent de linia a doua pentru durerea moderată până la severă. Poate precipita sevrajul la pacienții dependenți de opioide. Folosită frecvent în doze mici pentru a preveni/trata pruritul indus de acestea.
Buprenorfină	im. 0,3 mg la 6 h[b] iv. lent 0,3 mg la 6 h[b] Se poate repeta o dată, la 30–60 min după doza inițială	Agent de linia a doua pentru durerea moderată - severă. Poate precipita sevrajul la pacienții dependenți de opioide. Sistemele transdermice (5; 7,5; 10; 15; 20 µg/h) sunt disponibile pentru administrare de 7 zile. Există recomandări detaliate ale producătorului privind conversia dozelor. Naloxona s-ar putea să nu fie eficientă pentru combaterea deprimării respiratorii
Naloxonă	iv. im. 0,4–2 mg	Când se folosește pentru înlăturarea efectelor adverse ale opioidelor în cazul pacienților care au nevoie de analgezie, se diluează și se ajustează treptat (0,1–0,2 mg la 2–3 min) pentru a nu elimina și analgezia
Tramadol	oral 50–100 mg la 4–6 ha Dacă nu este necesară instalarea rapidă a efectului, se începe cu 25 mg/zi și se ajustează treptat pe durata mai multor zile Cedare prelungită, oral 100 mg la 24 h	Doza maximă pentru formulările cu eliberare imediată, 400 mg/24 h; doza maximă pentru cele cu cedare prelungită, 300 mg/24 h. Doza se reduce la pacienții cu afectare renală sau la vârstnici
Tapentadol	oral 50–100 mg la 4–6 h[a]	În prima zi de tratament se poate administra o a doua doză, la cel mult o oră distanță; doza maximă în prima zi 700 mg, ulterior doza maximă 600 mg (doza maximă pentru formularea cu cedare controlată 500 mg)

(AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; im., intramuscular; iv., intravenos)
[a]Se poate începe cu administrare regulată și se poate trece la administrare la nevoie, atunci când semnalul dureros se reduce sau devine episodic.
[b]Se poate ajunge la plafonarea efectului analgezic.

TABEL 55-4 Reacții adverse majore ale analgezicelor opioide

Efect	Manifestare
Modificări ale dispoziției	Disforie, euforie
Somnolență	Sedare, incapacitate de concentrare
Stimularea zonelor trigger chemoreceptoare	Greață, vărsături
Deprimare respiratorie	Scăderea frecvenței respiratorii
Scăderea motilității gastrointestinale	Constipație
Creșterea tonusului sfincterelor	Spasm biliar, retenție urinară (variază între medicamente)
Eliberare de histamină	Urticarie, prurit, rareori exacerbarea astmului din cauza bronhospasmului (variază între medicamente)
Toleranță	Doze mai mari necesare pentru același efect
Dependență	Simptome de sevraj la întreruperea bruscă
Adicție	Predispoziția genetică conduce la pierderea controlului utilizării medicamentului, folosire continuă în ciuda efectelor dăunătoare, utilizare compulsivă, dorință aprigă
Hipogonadism	Astenie, depresie, pierderea analgeziei, disfuncții sexuale, amenoree (femei)
Somn	Tulburarea ciclurilor veghe-somn, produce supresie dependentă de doză a somnului REM

TABEL 55-5 Opioide care trebuie evitate/administrate cu prudență

Medicament	Atenționare	Observații
Codeină	A nu se folosi – mai ales la copii și în alăptare	Codeina este un promedicament; este necesară biotransformarea de către CYP2D6 în morfină pentru a produce analgezie. Polimorfismul ridicat al 2D6, metabolizarea ultra-rapidă = toxicitate, metabolizarea redusă = lipsa analgeziei.
Meperidină	A nu se folosi	Durată scurtă a analgeziei, ce necesită administrare frecventă. Produce un metabolit non-analgezic dar toxic, normeperidină, a cărui acumulare duce la convulsii; riscul de acumulare crește la pacienții cu insuficiență renală.
Agenți agoniști/antagoniști	Atenție	Pot produce sevraj la opiode în cazul administrării cronice a acestora. Frecvență mai mare a reacțiilor psihomimetice comparativ cu alte opioide.
Tramadol	Atenție – mai ales la pacienții în vârstă sau cu disfuncție renală	Tramadolul este un promedicament; este necesară biotransformarea de către CYP2D6 la desmetil-tramadol (M1) pentru a produce analgezie. Polimorfismul ridicat al 2D6, metabolizarea ultra-rapidă = toxicitate, metabolizarea redusă = lipsa analgeziei. Risc de convulsii, sindrom serotoninergic, hipoglicemie

- Dependența se caracterizează prin pierderea controlului asupra consumului de medicamente, utilizarea compulsivă, continuă, în ciuda efectului dăunător, și dorință aprigă. Pentru definițiile dependenței fizice, ale abuzului de substanțe, dependenței de substanțe, ale toleranței și ale sevrajului, a se vedea Capitolul 71.
- Dozele echianalgezice, caracteristicile de eliberare a histaminei, posologia recomandată și principalele reacții adverse sunt prezentate în **Tabelele 55–2, 55–3 și 55–4**. Dozele echianalgezice sunt doar orientative, iar dozele trebuie individualizate. Se recomandă utilizarea cu precauție (sau evitarea totală) a opioidelor prezentate în **Tabelul 55–5**.
- Agoniștii și antagoniștii parțiali (de ex., **nalbufină**) concurează cu agoniștii pentru siturile receptoare ale opioizilor și prezintă o activitate mixtă agonist - antagonistă. Pot produce analgezie cu mai puține reacții adverse secundare.
- Inițial, în durerea acută, analgezicele se pot administra regulat în primele 24 de ore. Pe măsură ce durerea se reduce, se pot administra la nevoie. Administrarea regulată este, de asemenea, utilă în managementul durerii cronice.
- Pacienții cu durere severă pot primi doze mari de opioide fără reacții adverse neașteptate, dar pe măsură ce durerea se reduce, aceștia pot să nu mai tolereze nici măcar doze mici.
- Cele mai multe episoade de prurit sau erupții cutanate sunt cauzate de eliberarea de histamină din mastocitele cutanate și nu sunt răspunsuri alergice reale.
- Dacă apar manifestări alergice după administrarea de opioide, se poate administra, cu precauție, un opioid dintr-o clasă structurală diferită. În aceste scopuri, agoniștii-antagoniști micști au comportamentul cel mai apropiat de cel al agoniștilor morfinici.
- În cazul analgeziei controlate de pacient (ACP), acesta își auto-administrează doze prestabilite de opioid, iv., cu ajutorul unei pompe de perfuzie programabilă electronic. ACP oferă un control mai bun al durerii, o satisfacție crescută pentru pacient și diferențe relativ puține în ceea ce privește reacțiile adverse comparativ cu administrarea clasică, la nevoie.
- Administrarea directă a opioidelor la nivelul SNC (a se vedea **Tabelul 55–6**) (de ex., pe cale epidurală și intratecală/subarahnoidiană) este utilizată în mod obișnuit în anesteziologie în durerea acută, durerea cronică neasociată cancerului și durerea din boala canceroasă. Aceste metode necesită monitorizare foarte atentă, deoarece pot să apară sedare marcată, deprimare respiratorie, prurit, vărsături, retenție urinară și hipotensiune arterială. Pentru a reduce deprimarea respiratorie se administrează **naloxonă**, însă poate fi necesară administrarea în perfuzie continuă. Funcția respiratorie se monitorizează timp de cel puțin 24 de ore după administrarea unei singure doze de morfină, intratecal sau epidural, având naloxonă la îndemână, dacă este necesar.
- Agenții administrați direct la nivelul SNC nu trebuie să conțină conservanți.

TABEL 55–6 Opioide administrate intraspinal

Medicament	Doză unică (mg)	Debutul acțiunii analgezice (min)	Durata acțiunii analgezice (h)	Doza pentru perfuzie continuă (mg/h)
Calea epidurală				
Morfină	1–6	30	6–24	0,1–1
Hidromorfonă	0,8–1,5	5–8	4–8	0,1–0,3
Fentanil	0,025–0,1	5	2–8	0,025–0,1
Sufentanil	0,01–0,06	5	2–4	0,01–0,05
Calea subarahnoidiană				
Morfină	0,1–0,3	15	8–34	–
Fentanil	0,005–0,025	5	3–6	–

Notă: Dozele de mai sus nu trebuie interpretate ca fiind doze echianalgezice pentru trecerea de la un opioid la altul sau de la o cale de administrare la alta.

Morfină și congeneri (fenantreni)

- Mulți clinicieni consideră **morfina** ca fiind agentul de primă linie pentru durerea moderată - severă. Este considerat opioidul de alegere pentru durerea asociată infarctului miocardic, deoarece scade necesarul de oxigen al miocardului.
- La pacienții cu traumatisme craniene, care nu sunt asistați ventilator, deprimarea respiratorie indusă de morfină poate crește presiunea intracraniană și poate afecta rezultatele examinării neurologice.
- Deprimarea respiratorie se manifestă frecvent prin scăderea frecvenței respiratorii, dar volumul curent și volumul pe minut sunt de asemenea afectate, reflexul de tuse fiind deprimat. Pacienții cu disfuncție pulmonară preexistentă prezintă un risc crescut de deprimare respiratorie, care poate fi antagonizată de **naloxonă**.
- Asocierea analgezicelor opioide cu alcoolul sau cu alte deprimante ale SNC amplifică deprimarea SNC și este potențial letală.
- Pacienții cu hipovolemie prezintă un risc deosebit pentru hipotensiunea ortostatică indusă de **morfină**.
- Majoritatea clinicienilor evită morfina la pacienții cu funcție renală alterată (de ex., clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min [0,5 ml/s]).
- Este necesară consilierea pacienților pentru a-și administra formulările de **oximorfonă** cu eliberare prelungită fără alimente, deoarece mesele bogate în grăsimi pot crește considerabil absorbția, crescând riscul de toxicitate.
- **Codeina**, în monoterapie sau în asociere cu alte analgezice (de ex., paracetamol), este frecvent utilizată în durerea ușoară până la moderată. **Oxicodona** este utilă pentru dureri moderate până la severe, în special în asociere cu analgezice non-opioide.

Meperidină și congeneri (fenilpiperidine)

- **Meperidina** are potență mai redusă și o durată de acțiune mai scurtă, comparativ cu morfina.
- La doze mari sau la pacienții cu insuficiență renală, metabolitul normeperidină se acumulează, provocând tremor, spasme musculare și, posibil, convulsii. În cele mai multe situații, meperidina nu oferă avantaje față de morfină. Nu se administrează pe termen lung și se evită utilizarea acesteia la vârstnici și la cei cu disfuncție renală.
- Meperidina nu se asociază cu inhibitori de monoaminoxidază, deoarece pot apărea deprimare sau stimulare respiratorie severe, delir, hiperpirexie și convulsii.
- **Fentanilul**, adesea utilizat ca adjuvant în anestezia generală, este mai potent și acționează mai rapid decât meperidina. Se folosește pentru puseul dureros din cancer (a se vedea **Tabelul 55-3**).

Metadonă și congeneri (difenilheptani)

- **Metadona** are o durată prelungită de acțiune. Studiile indică o creștere a numărului de decese asociate utilizării de metadonă. Dozele mari determină aritmii cardiace. Creșterea dozelor se face la un interval de minimum 5–7 zile. Deși eficientă și în durerea acută, este utilizată pentru durerea cronică din cancer.
- Doza echianalgezică de metadonă poate scădea cu cât dozele de opioide administrate anterior au fost mai mari.

Derivați opioizi de tip agonist–antagonist

- Această clasă de analgezice poate determina deprimare respiratorie mai redusă comparativ cu opioidele și poate avea un potențial de abuz mai scăzut decât morfina. Cu toate acestea, răspunsurile psihotomimetice (de ex., halucinații și disforie), efectul analgezic limitat și tendința de a genera manifestări de sevraj, la pacienții dependenți de opioide, au limitat utilizarea acestora.

Antagoniști opioizi

- **Naloxona**, un antagonist opioid pur, care se leagă competitiv de receptorii opioizi, nu produce analgezie sau reacții adverse de tip opioid. Antagonizează efectele toxice ale opioidelor agoniste și agonist-antagoniste. În unele state din SUA, farmaciștii și-au asumat rolul administrării sau eliberării naloxonei pentru pacienții cu supradozare cu opioide.

TABEL 55–7 Anestezice locale[a]

Medicament (Denumire comercială)	Debutul acțiunii (min)	Durata acțiunii (h)
Esteri		
Procaină (Novocain, diverse)	2–5	0,25–1
Cloroprocaină (Nesacaine, diverse)	6–12	0,5
Tetracaină (Pontocaine)	≤15	2–3
Amide		
Mepivacaină (Polocaine, diverse)	3–5	0,75–1,5
Bupivacaină (Marcaine, diverse)	5	2–4
Bupivacaină liposomală (Exparel – doar pentru infiltrații în plăgi)	variabil	24 local 96 sistemic
Lidocaină (Xylocaine, diverse)	<2	0,5–1
Prilocaină (Citanest)	<2	1–2
Ropivacaină[b] (Naropin)	10–30	0,5–6

[a]Cu excepția cazului în care se indică altfel, valorile sunt pentru anestezia prin infiltrație.
[b]Administrare epidurală.

Analgezice centrale

- **Tramadolul** și **tapentadolul** sunt analgezice cu acțiune centrală. Tramadolul, indicat în dureri moderate și moderat-severe, se leagă de receptorii opioizi μ, inhibând recaptarea noradrenalinei și a serotoninei. Tapentadolul, utilizat în durerea acută moderată până la severă și în neuropatia periferică diabetică, se leagă de aceiași receptori și inhibă recaptarea noradrenalinei.
- Profilul reacțiilor adverse este similar cu al altor analgezice opioide. Pot crește riscul de convulsii. Tramadolul poate fi util în durerea cronică, în special în cea neuropată. Tapentadolul, medicament cu regim de eliberare controlat (tabelul II) în SUA, poate fi util în durerea acută.

COANALGEZICE

- Durerea cronică cu o componentă neuropată (de ex., neuropatia diabetică) necesită adesea terapie coanalgezică, care poate include antidepresive (de ex., **nortriptilină**, **duloxetină**, **venlafaxină**), anticonvulsivante (**gabapentină**, **pregabalină**) sau anestezice locale aplicate topic. Pentru durereă din cancerul osos, **stronțiu-89**, **samariu**, **corticosteroizii** și **bifosfonații** sunt coanalgezice utile.

ANALGEZIE REGIONALĂ

- Analgezia regională cu **anestezice locale** (**Tabelul 55–7**) este utilă atât în durerea acută, cât și în cea cronică. Anestezicele pot fi administrate injectabil (de ex., în articulații, spațiul epidural sau intratecal, plexurile nervoase sau de-a lungul rădăcinilor nervoase) sau topic.
- Concentrații plasmatice crescute ale anestezicelor locale pot provoca ameteli, tinitus, somnolență, convulsii și stop respirator. Efectele cardiovasculare includ deprimare miocardică, bloc cardiac, hipotensiune, bradicardie și stop cardio-respirator. Administrarea se face cu frecvență crescută, de către personal specializat, tehnica de administrare necesitând îndemânare.

POPULAȚII SPECIALE

- Vârstnicii și tinerii prezintă un risc mai mare de subtratare. În cazul acestor populații, este important să se monitorizeze semnele (de ex., frecvența cardiacă) și să se discute cu părinții sau cu persoanele care îi îngrijesc.
- Pacienții cu boli cronice, debilitante sau care pun viața în pericol necesită un control specializat al durerii și îngrijire paliativă.

- Terapia farmacologică a durerii asociate cancerului (a se vedea **Fig. 55–2**) ar trebui însoțită de psihoterapie, terapie chirurgicală și suportivă, în cadrul unei abordări interdisciplinare. Este necesară evaluarea continuă a durerii, a reacțiilor adverse și a comportamentului.
- Nu se administrează acid acetilsalicilic sau salicilați copiilor sau adolescenților cu infecții virale (de ex., gripă sau varicelă), deoarece poate apărea sindromul Reye.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Intensitatea durerii, ameliorarea acesteia și efectele adverse ale medicamentelor trebuie evaluate în mod regulat. Frecvența evaluării depinde de tipul durerii, analgezicul utilizat, calea de administrare și medicamentele administrate concomitent. Durerea postoperatorie și exacerbările acute ale durerii asociate cancerului pot necesita evaluare din oră în oră. Pentru durerea cronică non-canceroasă poate fi suficientă monitorizarea zilnică (sau mai puțin frecventă). Calitatea vieții trebuie evaluată în mod regulat.
- Cei patru A (*a*nalgezia, *a*ctivitatea, comportamentul *a*berant legat de medicamente și efectele *a*dverse) sunt parametri esențiali ce trebuie evaluați în cazul pacienților cu durere cronică.
- Pacienții care utilizează opioide ar trebui consiliați cu privire la aportul adecvat de fluide și fibre, iar în cazul utilizării cronice, ar trebui asociat și un laxativ stimulant.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 60, „Pain Management", autori Chris M. Herndon, Jennifer M. Strickland și James B. Ray, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 56

Boala Parkinson

- *Boala Parkinson* (BP) are caracteristici patologice specifice din punct de vedere neurologic și un tablou clinic ce include deficite motorii și, în unele cazuri, deteriorare psihică.

FIZIOPATOLOGIE

- Două trăsături patognomonice sunt reprezentate de pierderea neuronilor și prezența corpilor Lewy în substanța neagră pars compacta. Scăderea nivelurilor dopaminei din nigrostriat se corelează direct proporțional cu severitatea simptomelor motorii.
- Reducerea activării receptorilor dopaminergici D1 și D2 determină o creștere a inhibării talamusului și o reducere a activării cortexului motor. Îmbunătățirea simptomatologiei ar putea fi legată mai mult de refacerea activității receptorilor D2 decât D1.

TABLOU CLINIC

- BP are o evoluție insidioasă și lent progresivă de-a lungul mai multor ani.
- Inițial, simptomatologia poate fi doar senzorială, însă pe măsură ce boala progresează apar unul sau mai multe dintre simptomele clasice (de ex., tremor de repaus, rigiditate, bradikinezie și instabilitate posturală, care poate duce la căderi).
- Tremorul din repaus este de multe ori singurul simptom pe care pacientul îl acuză. Cu toate acestea, doar două treimi dintre pacienții cu BP prezintă tremor de repaus în momentul diagnosticării, iar unii dintre pacienți nu dezvoltă deloc acest semn. Tremorul apare cel mai adesea la nivelul mâinilor, inițial unilateral, caracterizându-se prin mișcarea de „numărat bani". Se remite în timpul mișcărilor voluntare și este absent în timpul somnului.
- Rigiditatea musculară implică rezistență musculară la mișcare pasivă și poate avea caracter de roată dințată. Afectează atât extremitățile superioare, cât și pe cele inferioare; pot fi afectați mușchii feței și ai gâtului.
- Deteriorarea cognitivă nu este inevitabilă, însă unii dintre pacienți prezintă simptomatologie care nu poate fi diferențiată de boala Alzheimer.
- Simptomele non-motorii sunt comune și este necesar să fie identificate, tratate și monitorizate (**Tabelul 56–1**).

DIAGNOSTIC

- Diagnosticul cert de BP poate fi stabilit cu exactitate dacă este prezentă bradikinezia (alături de tremor de repaus și/sau rigiditate), asimetria vizibilă și răspunsul pozitiv la medicația dopaminergică.
- Alte simptome pot include: dexteritate scăzută, dificultate la ridicarea de pe scaun, instabilitate posturală, postură flexată, dizartrie, disfagie, diminuarea expresivității faciale, dificultăți în inițierea mișcării, hipotonie, micrografie, vezică hiperactivă, constipație, tensiune arterială oscilatorie, demență, anxietate, depresie, tulburări de somn, insomnie, apnee de somn obstructivă.
- Este necesar diagnosticul diferențial cu alte patologii, cum ar fi parkinsonismul indus medicamentos (de ex., indus de antipsihotice, antiemetice fenotiazinice sau metoclopramidă), tremorul esențial, degenerescența cortico-bazală, atrofia multisistemică și paralizia supranucleară progresivă.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: ameliorarea simptomatologiei, diminuarea dizabilităților și a reacțiilor adverse, în același timp cu menținerea calității vieții pacientului. Sunt esențiale educarea pacienților și a îngrijitorilor acestora, exercițiile fizice și nutriția corespunzătoare.

TABEL 56–1 Simptome non-motorii și tratamente posibile

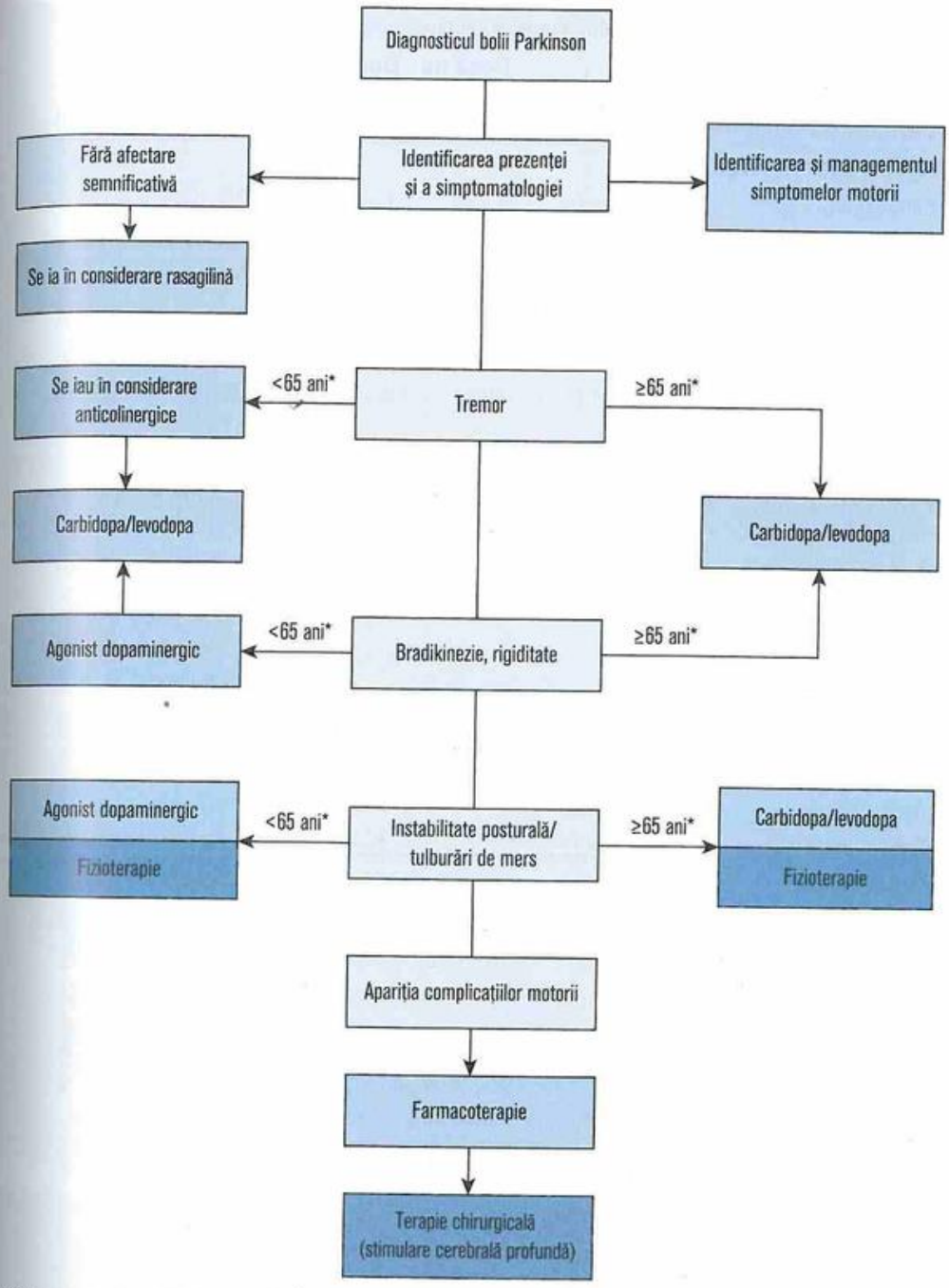
Simptom	Tratament posibil
Anxietate	Terapie cognitiv-comportamentală, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, venlafaxină, scăderea duratei perioadelor de „off".
Tulburări cognitive	Eliminarea agenților anticolinergici. Asociere de inhibitori de colinesterază.
Constipație	Fibre alimentare, consum adecvat de lichide, exerciții fizice, laxative, laxative cu efect emolient.
Somnolență diurnă	Igienă corespunzătoare a somnului, reducerea dozelor de agonist dopaminergic, consult medical specializat pentru a exclude apneea și tulburările de somn.
Depresie	Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei de generație nouă, terapie cognitiv-comportamentală.
Sialoree	Injecții locale cu toxină botulinică, atropină sub formă de picături sublinguale, glicopirolat, ipratropiu spray sublingual.
Disfagie	Trimitere la logoped, dietă specifică pentru pacienții cu disfagie, evitarea medicației anticolinergice, managementul senzației de gură uscată.
Oboseală	Cafeină, armodafinil, modafinil, igienă corespunzătoare a somnului, trimitere la un specialist în domeniul somnului pentru a exclude tulburările de somn.
Căderi	Recomandare de fizioterapie, asistență la mers, scăderea riscului de fracturi osoase, tratamentul osteoporozei.
Halucinații/Psihoză	Eliminarea medicației adjuvante, mai ales a agenților anticolinergici și a agoniștilor dopaminergici. Adăugare de clozapină, quetiapină, pimavanserină.
Tulburare de control a impulsurilor	Întreruperea administrării agonistului dopaminergic sau adăugarea clozapinei, quetiapinei sau a naltrexonei.
Insomnie	Agoniști $GABA_A$ nonbenzodiazepinici, trazodonă.
Hipotensiune ortostatică	Reducerea dozelor de α-blocante, agoniști dopaminergici, diuretice, vasodilatatoare. Compresie abdominală, adăugare de sare în dietă și creșterea consumului de sare și apă, bolusuri de apă, fludrocortizonă, midodrină, droxidopa, piridostigmină.
Vezică hiperactivă	Terapii comportamentale (de ex., antrenament vezical, controlul ingestiei de lichide, exerciții ale mușchilor planșeului pelvin), agenți antimuscarinici, mirabegron, injecții de toxină botulinică intradetrusor.
Durere	Tratament în funcție de tipul durerii (de ex., distonică, musculo-scheletală, neuropată) scăderea perioadelor de „off", consult ortopedic, trimitere la kinetoterapeut, la specialist în tratamentul durerii, reumatolog.
Tulburări de somn în faza REM	Clonazepam, melatonină
Sindromul picioarelor neliniștite	Agonist dopaminergic administrat seara, înainte de culcare, gabapentină.

(GABA, acid γ-aminobutiric; REM, mișcări oculare rapide [*rapid eye movement*])

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

Principii generale de tratament

- Managementul BP de la debut și până în stadiile avansate este prezentat în **Fig. 56–1**. **Tabelul 56–2** prezintă pe scurt opțiunile de tratament medicamentos disponibil pentru BP și dozele corespunzătoare, iar **Tabelul 56–3** include recomandări pentru monitorizarea reacțiilor adverse.



*Vârsta nu este singurul factor determinant în alegerea medicației. Ar trebui luați în considerare și alți factori, cum sunt funcția cognitivă și reacțiile adverse ale medicamentului (mai ales la vârstnici).

FIGURA 56–1. Principii generale de management al bolii Parkinson de la stadiile inițiale și până la cele avansate

- Monoterapia se inițiază, de obicei, cu un **inhibitor de monoaminoxidază B (MAO-B)**.
- Se ia în considerare adăugarea unui **inhibitor de catecol-O-metiltransferază (COMT)** dacă fluctuațiile motorii depășesc durata de acțiune a **levodopa**. Ca alternativă, se ia în considerare adăugarea unui inhibitor MAO-B sau a unui **agonist dopaminergic**.
- Pentru a reduce **diskinezia** indusă de levodopa se ia în considerare asocierea **amantadinei**.

TABEL 56-2 Posologia medicamentelor antiparkinsoniene[a]

Denumirea substanței	Denumire comercială	Doză de inițiere[b] (mg/zi)	Doză de întreținere[b] (mg/zi)	Concentrații (mg)
Agenți anticolinergici				
Benztropină	Cogentin	0.5–1	1–6	0.5, 1, 2
Trihexifenidil	Artane	1–2	6–15	2, 5, 2/5 ml
Asociere carbidopa/levodopa				
Carbidopa/levodopa	Sinemet	300[c]	300–2000[c]	10/100, 25/100, 25/250
Carbidopa/levodopa ODT	Parcopa	300[c]	300–2000[c]	10/100, 25/100, 25/250
Carbidopa/levodopa CR	Sinemet CR	400[c]	400–2000[c]	25/100, 50/200
Carbidopa/levodopa IR/ER	Rytary	435[c]	435–2450[c]	23.75/95, 36.25/145, 48.75/195, 61.25/245[d]
Carbidopa/levodopa suspensie enterală	Duopa	1000[c]	1000–2000[c]	4.63/20 per ml
Carbidopa/levodopa/entacaponă	Stalevo	600[e]	600–1600[e]	12.5/50/200, 18.75/75/200, 25/100/200, 31.25/125/200, 37.5/150/200, 50/200/200
Carbidopa	Lodosyn	25	25–75	25
Agoniști dopaminergici				
Apomorfină	Apokyn	1–3	3–12	30/3 ml[f]
Bromocriptină	Parlodel	2.5–5	15–40	2.5, 5
Pramipexol	Mirapex	0.125	1.5–4.5	0.125, 0.25, 0.5, 1, 1.5
Pramipexol ER	Mirapex ER	0.375	1.5–4.5	0.375, 0.75, 1.5, 3, 4.5
Ropinirol	Requip	0.75	9–24	0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5
Ropinirol XL	Requip XL	2	8–24	2, 4, 6, 8, 12
Rotigotină	Neupro	2	2–8	1, 2, 3, 4, 6, 8
Inhibitori de COMT				
Entacaponă	Comtan	200–600	200–1600	200
Tolcaponă	Tasmar	300	300–600	100, 200
Inhibitori de MAO-B				
Rasagilină	Azilect	0.5–1	0.5–1	0.5, 1
Selegilină	Eldepryl	5–10	5–10	5
Selegilină ODT	Zelapar	1.25	1.25–2.5	1.25, 2.5
Alți compuși				
Amantadină	Symmetrel	100	200–300	100, 50/5 ml

(COMT, catecol-O-metiltransferază; CR, eliberare controlată [*controlled release*]; IR/ER, eliberare imediată/eliberare prelungită [*immediate-release/extended-release*]; MAO, monoaminoxidază; ODT, comprimat orodispersabil [*orally disintegrating tablet*])

[a]Aprobate în Statele Unite pentru boala Parkinson.

[b]Doza poate varia.

[c]Doza exprimată pentru levodopa.

[d]Dozele pentru produsul Rytary au fost concepute pentru a evita confuzia cu alte produse cu administrare orală care conțin carbidopa/levodopa în doze multiplu de 50 mg.

[e]Dozele exprimate pentru componenta entacaponă.

[f]Soluție sterilă pentru injecție subcutanată cu pen/stilou preumplut.

TABEL 56–3 *Monitorizarea posibilelor reacţii adverse ale medicamentelor utilizate în tratamentul bolii Parkinson*

Medicament	Reacţii adverse	Parametru monitorizat	Observaţii
Amantadină	Confuzie	Statusul mental; funcţia renală	Reducerea dozelor; ajustarea dozelor în caz de alterare a funcţiei renale
	Livedo reticularis	Examinarea extremităţilor membrelor inferioare; edem al gleznei	Reacţie reversibilă la întreruperea tratamentului
Benztropină	Efecte anticolinergice, confuzie, somnolenţă	Uscăciunea gurii, status mental, constipaţie, retenţie urinară, vedere	Reducerea dozelor; se evită la pacienţii geriatrici sau la cei cu istoric de constipaţie, tulburări de memorie, retenţie urinară
Trihexifenidil	Vezi benztropină	Vezi benztropină	Vezi benztropină
Carbidopa/levodopa	Somnolenţă Diskinezie Greaţă	Statusul mental Mişcările involuntare Greaţa	Reducerea dozelor Reducerea dozelor; se asociază amantadină Se administrează cu alimente
Inhibitori de COMT			
Entacaponă	Accentuarea reacţiilor adverse ale levodopa; şi diaree	Vezi carbidopa/levodopa; şi tranzitul intestinal	Reducerea dozelor de levodopa; agenţi antidiareici
Tolcaponă	Vezi entacaponă; şi toxicitate hepatică	Vezi carbidopa/levodopa; şi ALT/AST	Vezi carbidopa/levodopa; de asemenea, la iniţierea terapiei şi la fiecare creştere a dozelor, monitorizarea ALT şi AST. La începutul terapiei şi la fiecare 2–4 săptămâni în primele 6 luni de terapie sau de terapie cu doze crescute. După aceea se monitorizează în funcţie de evaluarea clinică.
Agonişti dopaminergici			
Apomorfină	Somnolenţă Greaţă Hipotensiune ortostatică	Statusul mental Greaţa Tensiunea arterială, vertijul la ridicare	Reducerea dozelor Se administrează înainte trimetobenzamidă Reducerea dozelor

(*continuare*)

TABEL 56–3 Monitorizarea posibilelor reacții adverse ale medicamentelor utilizate în tratamentul bolii Parkinson (*continuare*)

Medicament	Reacții adverse	Parametru monitorizat	Observații
Bromocriptină	Vezi pramipexol; și fibroză pulmonară	Statusul mental; și radiografia toracică	Reducerea dozelor; radiografie toracică la inițierea tratamentului și apoi anual
Pramipexol	Confuzie	Statusul mental	Reducerea dozelor
	Somnolență	Statusul mental	Reducerea dozelor
	Edem	Edemul membrelor inferioare	Reducerea dozelor sau întreruperea terapiei
	Halucinații/idei delirante	Comportamentul, statusul mental	Reducerea dozelor sau întreruperea terapiei
	Impulsivitate	Comportamentul	Întreruperea terapiei
	Greață	Greața	Creșterea treptată a dozelor; administrarea cu alimente
	Hipotensiune ortostatică	Tensiunea arterială, vertijul la ridicare	Reducerea dozelor
Ropinirol	Vezi pramipexol	Vezi pramipexol	Vezi pramipexol
Rotigotină	Vezi pramipexol; și iritații ale pielii la locul de aplicare a plasturelui	Vezi pramipexol; și examinarea pielii	Vezi pramipexol; alternarea locului de aplicare a plasturelui
Inhibitori de MAO-B			
Rasagilină	Greață	Greața	Se administrează cu alimente
Selegilină	Agitație/confuzie	Statusul mental	Reducerea dozelor
	Insomnie	Somnul	Administrarea dozei dimineața
	Halucinații	Comportamentul, statusul mental	Reducerea dozelor
	Hipotensiune ortostatică	Tensiunea arterială, vertijul la ridicare	Reducerea dozelor

(ALT, alanin-aminotransferază; AST, aspartat-aminotransferază; COMT, catecol-O-metiltransferază; MAO, monoaminoxidază)

Anticolinergice

- Medicația anticolinergică poate să amelioreze tremorul și distonia la unii pacienți, dar rareori îmbunătățește substanțial bradikinezia sau alte dizabilități. Poate fi utilizată în monoterapie sau în combinație cu alte medicamente antiparkinsoniene.
- Reacțiile adverse anticolinergice includ uscăciunea gurii, constipație și retenție urinară. Alte reacții mai severe pot fi tulburările de memorie, confuzia, sedarea, depresia și anxietatea (a se vedea **Tabelul 56–3**). Pacienții cu deficite cognitive preexistente sau cei vârstnici au un risc crescut de reacții adverse anticolinergice centrale.

Amantadină

- Amantadina nu ameliorează semnificativ tremorul, rigiditatea și bradikinezia, dar este de cele mai multe ori prescrisă pentru ameliorarea diskineziei produse de levodopa.
- Reacțiile adverse includ sedarea, uscăciunea gurii, halucinațiile, vertijul și confuzia. Livedo reticularis (aspect marmorat difuz al pielii extremităților) este o reacție frecventă, dar reversibilă.
- Dozele trebuie ajustate la pacienții cu insuficiență renală (100 mg/zi pentru un clearance al creatininei între 30–50 ml/min [0,50–0,84 ml/s], 100 mg la 2 zile pentru un clearance al creatininei între 15–29 ml/min [0,25–0,49 ml/s] și 200 mg pe săptămână pentru un clearance al creatininei mai mic de 15 ml/min [0,25 ml/s]) și la pacienții supuși hemodializei.

Levodopa și carbidopa/levodopa

- **Levodopa**, cel mai eficient medicament disponibil, este un precursor de dopamină. Spre deosebire de **dopamină**, **carbidopa** și **benserazidă**, aceasta traversează bariera hemato-encefalică. În cele din urmă, toți pacienții cu BP necesită tratament cu levodopa.
- La nivelul sistemului nervos central (SNC) și în periferie, levodopa este transformată în dopamină de L-amino acid decarboxilaza (L-AAD). În periferie, carbidopa sau benserazida pot să blocheze L-AAD și astfel să crească penetranța L-dopei la nivel SNC și să scadă reacțiile adverse ale acesteia în țesuturile periferice (greață, aritmii cardiace, hipotensiune ortostatică și vise reale). Benserazida nu este disponibilă în Statele Unite.
- Doza maximă uzuală tolerată de levodopa este între 1 000 și 1 500 mg/zi.
- E nevoie de aproximativ 75 mg de carbidopa pentru a bloca în mod eficient L-AAD din periferie, dar unii pacienți necesită doze mai mari. Doza inițială de menținere pentru carbidopa/levodopa este de 25/100 mg administrată de 3 ori pe zi. Sunt disponibile forme farmaceutice cu concentrații de 25/250 mg și 10/100 mg. De asemenea, există și preparate cu carbidopa/levodopa cu cedare controlată (**Tabelul 56–2**). Pentru pacienții cu disfagie există și forme farmaceutice orodispersabile sau capsule care conțin granule ce se pot amesteca cu alimente (Rytary).
- După administrarea orală a L-dopei timpul în care se atinge concentrația plasmatică maximă variază intra- și inter-individual. Alimentele întârzie golirea stomacului, dar antiacidele accelerează acest proces. Levodopa este absorbită în primul rând la nivel duodenului proximal printr-un sistem de transport de tip amino-acid neutru saturabil, de aceea mesele bogate în proteine pot interfera cu biodisponibilitatea.
- Levodopa nu se leagă de proteinele plasmatice și timpul de înjumătățire este de aproximativ 1 oră. Adăugarea de carbidopa sau benserazidă poate prelungi timpul de înjumătățire la 1,5 ore și adăugarea unui inhibitor de COMT (de ex., **entacapona**) îl poate prelungi la aproximativ 2–2,5 ore.
- Sinemet CR și Rytary au o biodisponibilitate de 70%, respectiv 75%, comparativ cu formele farmaceutice cu cedare imediată de carbidopa/levodopa.
- Complicațiile motorii ale administrării levodopa pe termen lung pot să producă dizabilități. Cele mai frecvente sunt efectul de sfârșit de doză și diskinezia produsă de concentrația de vârf. Riscul de apariție a fluctuațiilor motorii sau a diskineziei crește cu aproximativ 10% pe an de tratament. Complicațiile motorii pot să apară chiar și după 5–6 luni de la începerea tratamentului, mai ales atunci când se utilizează doze mari la începutul tratamentului. **Tabelul 56–4** cuprinde complicațiile motorii care pot apărea și sugestii pentru atenuarea acestora.
- Efectul de „sfârșit de doză" este cauzat de scăderea progresivă a capacității neuronilor de a depozita dopamina și de timpul de înjumătățire scurt al levodopa. Administrarea unui agonist dopaminergic seara, înainte de culcare, sau administrarea produselor cu eliberare prelungită (carbidopa/levodopa CR, **ropinirol XL**, **plasturi transdermici cu rotigotină** sau **pramipexol ER**)

TABEL 56–4 Complicații motorii frecvente și posibile tratamente inițiale

Reacție	Tratament posibil
Fluctuații motorii date de fenomenul de „sfârșit de doză" (*wearing off*)	Se crește frecvența de administrare a carbidopa/levodopa; se asociază inhibitori de COMT, inhibitori de MAO-B sau agonist dopaminergic sau se utilizează carbidopa/levodopa cu cedare prelungită (de ex., Rytary).
Răspuns întârziat (*delayed on*) sau fără răspuns la tratament (*no on*)	Se administrează carbidopa/levodopa înainte de masă; se utilizează forme farmaceutice orodispersabile; se evită formele farmaceutice SR; se asociază apomorfină administrată subcutanat.
Ezitare la inițierea mișcărilor (*freezing*)	Se crește doza de carbidopa/levodopa; se asociază un agonist dopaminergic sau un inhibitor de MAO-B; se recomandă fizioterapie împreună cu dispozitive de asistare a mersului sau cu indicații senzoriale (comenzi ritmice, trecerea peste obiecte).
Diskinezia de „vârf de doză" (*peak-dose*) de levodopa	Se administrează doze mai mici de carbidopa/levodopa; se reduc dozele terapiei adjuvante cu agonist dopaminergic; se asociază amantadină.

(COMT, catecol-O-metiltransferază; MAO, monoaminoxidază; ODT, comprimate orodispersabile [*orally disintegrating tablet*]; SR, cedare susținută [*sustained release*])

ar putea să scadă episoadele de „off" pe timpul nopții și să îmbunătățească funcționalitatea pacientului dimineața. Administrarea produsului Rytary poate fi utilă, având în vedere faptul că levodopa ajunge la concentrații terapeutice rapid și acestea sunt menținute pentru 4–5 ore (a se vedea **Tabelul 56–4**).

- Întârzierea efectului „on" sau lipsa totală a acestuia „no on" vine ca urmare a încetinirii golirii stomacului sau scăderii absorbției duodenale. Pentru a contracara acest efect, comprimatele de carbidopa/levodopa se pot zdrobi sau mesteca și administra pe stomacul gol cu un pahar cu apă sau se pot folosi forme farmaceutice orodispersabile. Administrarea subcutanată de apomorfină poate fi utilizată ca terapie de salvare.
- Ezitarea la inițierea mișcărilor, inhibiția episodică a funcției motorii la nivelul membrelor inferioare, poate să fie agravată de anxietate și să crească numărul de căderi.
- Diskinezia, mișcările coreiforme involuntare sunt asociate de obicei cu concentrația maximă de dopamină la nivelul corpilor striați. În general, acestea apar la nivelul gâtului, trunchiului sau al extremităților. Mai rar, diskinezia poate să apară în momentul creșterii și scăderii efectului levodopa (diskinezie-ameliorare-diskinezie sau tipar de răspuns disfazic).
- Distonia din perioada „off", reprezentată de contracții musculare, cel mai frecvent la nivelul extremităților distale ale membrelor inferioare (de ex., picioare sau degete de la picioare) apare adesea dimineața devreme. Se ia în considerare administrarea la culcare a produselor cu eliberare prelungită, utilizarea baclofenului sau denervare selectivă cu toxina botulinică. Dacă distonia apare ca parte a unui efect de vârf de doză la levodopa, managementul este similar diskineziilor.

Inhibitori de monoaminoxidază B

- La doze terapeutice, **selegilina** și **rasagilina**, inhibitori de MAO-B selectivi și ireversibili, este puțin probabil să inducă reacția la tiramină, „reacția brânzei" (hipertensiune arterială, cefalee), dacă nu sunt ingerate cantități excesive de tiramină. Este contraindicată coadministrarea inhibitorilor de MAO-B cu meperidina sau cu alt analgezic opioid, din cauza riscului de sindrom serotoninergic.
- Selegilina blochează metabolizarea dopaminei și poate să crească efectul levodopa cu până la o oră. De multe ori permite scăderea dozelor de levodopa la jumătate.
- De asemenea, ea crește efectul de vârf de doză al levodopa și poate agrava diskinezia preexistentă sau simptomele psihiatrice, cum ar fi ideile delirante. Metaboliții selegilinei sunt

L-metamfetamina și L-amfetamina. Comprimatele orodispersabile pot să aibă un răspuns superior și mai puține reacții adverse decât formele farmaceutice convenționale.

- Rasagilina crește și ea efectul levodopa și are un beneficiu modest în monoterapie. Inițierea precoce a tratamentului este asociată cu rezultate mai bune pe termen lung.
- Rasagilina poate să crească faza de „on" din timpul zilei cu până la o oră. Este considerată un agent de primă linie (la fel ca entacapona) pentru managementul fluctuațiilor răspunsului terapeutic la levodopa.
- Nu există dovezi clare în favoarea încetinirii neurodegenerescenței de către selegilină sau rasagilină.

Inhibitori ai catecol-O-metiltransferazei

- **Tolcapona** și **entacapona** sunt utilizate de obicei ca tratament adjuvant la carbidopa/levodopa, pentru a preveni transformarea L-dopei în dopamină la nivel periferic (cresc aria de sub curbă a levodopa cu aproximativ 35%). Astfel, timpul de „on" crește cu aproximativ 1–2 ore și dozele necesare de levodopa sunt micșorate. Se evită asocierea cu inhibitori de MAO neselectivi, pentru a nu interfera cu procesul normal de metabolizare al catecolaminelor.
- Utilizarea tolcaponei este limitată de potențialul său risc de hepatotoxicitate fatală și necesită monitorizare strictă a funcției hepatice. Tolcapona se utilizează doar la pacienți cu fluctuații ale răspunsului terapeutic, care nu răspund la alte terapii.
- Din cauza timpului de înjumătățire scurt, entacapona se administrează în doze de 200 mg, cu fiecare doză de carbidopa/levodopa, de maximum 8 ori pe zi. Pot să apară reacții adverse dopaminergice, care pot fi diminuate prin scăderea dozei de carbidopa/levodopa. Poate să apară o colorație brună sau portocalie a urinei după administrare de entacaponă (sau tolcaponă), dar nu a fost raportată hepatotoxicitate.

Agoniști dopaminergici

- Derivatul de ergot, **bromocriptina**, și compușii non-ergotici **pramipexol**, **rotigotină** și **ropinirol** sunt medicamente adjuvante cu efecte benefice în cazul pacienților la care apar fluctuații ale răspunsului la levodopa. Scad frecvența perioadelor de tip „off" și furnizează un efect de economisire a levodopa.
- Dozele se cresc lent pentru a crește tolerabilitatea și pentru a stabili doza minimă cu beneficiu optim (a se vedea **Tabelul 56–2**).
- Compușii non-ergotici sunt mai siguri și sunt eficienți ca monoterapie în BP ușoară și moderată sau ca adjuvante la levodopa la pacienții cu fluctuații motorii.
- Riscul de a dezvolta complicații motorii în caz de monoterapie este mai mic pentru agoniștii dopaminergici decât pentru levodopa. Deoarece pacienții mai tineri sunt mai predispuși să dezvolte fluctuații motorii, agoniștii dopaminergici sunt preferați la această populație. Pacienții în vârstă sunt mai predispuși la hipotensiune ortostatică după administrarea agoniștilor dopaminergici; astfel, carbidopa/levodopa poate reprezenta tratamentul inițial de elecție la pacienții vârstnici. Agoniștii dopaminergici ar trebui evitați în cazul pacienților cu tulburări cognitive sau demență.
- Reacțiile adverse frecvente ale agoniștilor dopaminergici sunt prezentate în **Tabelul 56–3**. Alte reacții adverse includ visele reale și atacurile de somn. Când se asociază levodopa, agoniștii dopaminergici pot agrava diskineziile. Halucinațiile sau ideile delirante ar trebui să fie controlate prin reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului și, dacă este necesar, se poate asocia un antipsihotic atipic, precum clozapina, quetiapina sau pimavanserina.
- **Bromocriptina** nu este utilizată în mod curent din cauza profilului de siguranță, care include un risc de fibroză pulmonară.
- **Pramipexolul** se elimină în mare parte renal, iar doza inițială trebuie să fie ajustată în insuficiența renală. Este disponibil un preparat cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe zi.
- **Ropinirolul** este metabolizat de CYP1A2; **fluorochinolonele** și fumatul pot afecta clearance-ul ropinirolului. Este disponibil un preparat cu administrare o dată pe zi.
- Plasturii cu **rotigotină** asigură o eliberare continuă timp de 24 de ore, farmacocinetica substanței medicamentoase nefiind influențată de afectarea hepatică sau renală.
- **Apomorfina** este un agonist dopaminergic non-ergotic administrat ca injecție subcutanată „de salvare". Pentru pacienții cu BP avansată cu episoade intermitente de tip „off", în ciuda terapiei

optimizate, apomorfina administrată subcutanat activează un răspuns „on" în 20 de minute, iar durata efectului este de până la 100 de minute. Majoritatea pacienților necesită 0,06 mg/kg. Este necesară premedicație cu antiemeticul **trimetobenzamidă**. Este contraindicată asocierea cu blocanți ai receptorilor de serotonină 3 (de ex., **ondansetron**).

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Monitorizarea completă este esențială pentru a obține rezultatele dorite. Este necesară educarea pacienților și a aparținătorilor pentru înregistrarea dozelor, a orarului de administrare a medicamentelor și a duratei perioadelor de „on" și „off".
- Se monitorizează simptomele, reacțiile adverse și activitățile zilnice și se individualizează terapia. Medicația concomitentă care ar putea agrava simptomele motorii, memoria, căderile sau simptomele comportamentale ar trebui întreruptă, dacă este posibil.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 59, „Parkinson Disease", autori Jack J. Chen și Khashayar Dashtipour, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

CAPITOLUL 57

Statusul epileptic

- *Statusul epileptic* (SE) reprezintă orice criză convulsivă (sau acces epileptic prelungit) care durează mai mult de 30 de minute, cu sau fără pierdere de conştienţă, sau accese convulsive recurente, fără perioade de recuperare a conştienţei între crize. SE este o urgenţă medicală ce impune iniţierea cât mai rapidă a unui tratament agresiv în cazul convulsiilor cu durată egală sau mai mare de 5 min. Convulsiile cu o durată mai lungă de 30 de minute sunt asociate cu creşterea riscului de consecinţe pe termen lung. **Tabelul 57–1** prezintă clasificarea SE. Acest capitol abordează statusul epileptic convulsivant generalizat (SECG), forma cea mai frecventă şi severă.
- Cele patru stadii ale SECG sunt: (1) iminent, (2) stabil, (3) refractar şi (4) super refractar.

FIZIOPATOLOGIE

- Iniţierea convulsiei este probabil cauzată de un dezechilibru între neurotransmisia excitatoare (reprezentată, de exemplu, de glutamat, calciu, sodiu, substanţa P şi neurokinina B) şi cea inhibitoare (reprezentată de acidul γ-aminobutiric [GABA], adenozină, potasiu, neuropeptida Y, peptidele opioide şi galanina).
- SECG este, în principal, cauzat de glutamat, care acţionează asupra receptorilor postsinaptici de *N*-metil-D-aspartat (NMDA) şi α-amino-3-hidroxi-5-metilizoxazol-4-propionat (AMPA)/kainat. O depolarizare susţinută a acestora poate conduce la moartea neuronală.
- Receptorii $GABA_A$ îşi pot pierde sensibilitatea la neurotransmiţătorul GABA endogen şi la agoniştii GABĂ.
- În timpul fazei I a SECG, fiecare convulsie produce creşteri importante ale concentraţiilor plasmatice ale adrenalinei, noradrenalinei şi corticosteroizilor care pot provoca hipertensiune arterială, tahicardie şi aritmii cardiace. Contracţiile musculare şi hipoxia pot provoca acidoză, hipotensiune arterială, şoc, rabdomioliză şi hiperpotasemie secundară, putând conduce chiar la necroză tubulară acută.
- În faza II, care începe după 30 de minute de la debutul convulsiei, pacientul începe să se decompenseze şi poate deveni hipotensiv, cu compromiterea fluxului sanguin cerebral. Glicemia poate fi normală sau scăzută, poate să apară şi hipertermia, deprimarea respiraţiei, hipoxia şi insuficienţa respiratorie.
- În crizele convulsive prelungite, activitatea motorie poate înceta, dar manifestările electrice ale crizelor pot persista.

MORBIDITATE ŞI MORTALITATE

- Copiii mici, persoanele vârstnice şi cele cu epilepsie preexistentă au o predispoziţie mai mare pentru dezvoltarea sechelelor.
- Estimările recente sugerează o rată a mortalităţii de până la 16% la copii, 20% la adulţi şi 38% la vârstnici. Nou-născuţii au o mortalitate mai mare şi un risc crescut de sechele neurologice.
- Variabilele care afectează evoluţia sunt: (1) timpul scurs între debutul SECG şi iniţierea tratamentului şi (2) durata convulsiei. Rata de mortalitate este de 2,6%, 19% şi 32% pentru cei cu convulsii pe o durată între 10 şi 29 de minute, peste 30 de minute şi, respectiv, peste 60 de minute.

TABLOU CLINIC

- Simptome: alterarea stării de conştienţă (de ex., poate varia de la letargie la comă), dezorientare (odată ce SECG este controlat) şi durere asociată leziunilor.
- Semne precoce: convulsii generalizate, leziuni acute, afectare a sistemului nervos central (SNC) care determină posturi extensoare sau flexoare, hipotermie sau stare febrilă, sugestive pentru afecţiunile intercurente (de ex., septicemie sau meningită), incontinenţă, tensiune arterială normală sau hipotensiune şi o deteriorare a funcţiei respiratorii.
- Semne tardive: convulsii clinice care pot fi sau nu evidente, edem pulmonar cu insuficienţă respiratorie, insuficienţă cardiacă (aritmii, stop cardio-respirator sau şoc cardiogen), hipotensiune sau hipertensiune arterială, coagulare intravasculară diseminată sau disfuncţie organică multiplă, rabdomioliză şi hiperpirexie.

TABEL 57–1 Clasificarea internațională a statusului epileptic

Convulsiv		Neconvulsiv	
Internațional	**Terminologie tradițională**	**Internațional**	**Terminologie tradițională**
SE Generalizat Convulsii • Tonico-Clonice[a,b] • Tonice[c] • Clonice[c] • Mioclonice[b] • Eratice[d]	Crize convulsive epileptice de tip Grand mal	Absență[c]	Petit mal, stupoare cu complexe vârf-undă, complexe vârf-unde lente sau complexe vârf-undă 3 cicluri/sec, fuga epileptică, epilepsia minoră continuă, somnambulism epileptic, SE minor
SE secundar generalizat[a,b] • Tonice • Crize parțiale cu generalizare secundară		SE parțial[a,b] Parțial simplu Somatomotor Disfazic Alte tipuri Parțial complex	Focal motor, focal senzorial, epilepsia parțial continuă, SE adversiv Elementar Lobul temporal, crize psihomotorii, starea de fugă epileptică, prelungirea stării de stupoare epileptică, starea de confuzie epileptică prelungită, stare de somnambulism epileptic continuu

(SE, status epileptic)
[a]Survine cel mai frecvent la copiii mai mari.
[b]Survine cel mai frecvent la adolescenți și adulți.
[c]Survine cel mai frecvent la sugari și copiii mici.
[d]Survine cel mai frecvent la nou-născuți.

DIAGNOSTIC

- Se impune evaluarea limbajului, abilităților cognitive, tulburărilor motorii, senzoriale și reflexe, răspunsului pupilar, leziunilor, asimetriei și posturii corpului.
- Testele de laborator inițiale cuprind hemoleucogramă completă, profilul biochimic seric (de ex., determinarea electroliților, calciu, magneziu, glucoză, creatinina serică, a enzimelor hepatice [alanin-aminotransferaza [ALAT] și aspartat-aminotransferaza [ASAT]); screening pentru medicamente/alcool în urină; determinarea albuminei, evaluarea funcției hepatice și a funcției renale; hemoculturi, determinarea concentrației gazelor sanguine arteriale și a concentrațiilor plasmatice medicamentoase în cazul în care este cunoscută sau suspectată utilizarea anterioară a unui anticonvulsivant.
- Alte teste de diagnostic includ puncția lombară în cazul în care este suspectată o infecție a SNC; efectuarea electroencefalogramei (EEG) imediat ce convulsiile clinice se află sub control; tomografie computerizată (CT), cu și fără substanță de contrast; imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) și radiografie, care este indicată pentru a diagnostica eventualele fracturi.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului: (1) identificarea subtipului de SECG și a factorilor precipitanți; (2) suprimarea manifestărilor clinice și electrice ale convulsiilor cât mai rapid posibil și protejarea funcției cardio-respiratorii; (3) minimizarea reacțiilor adverse post-medicamentoase; (4) prevenirea crizelor convulsive recurente; și (5) evitarea rezistenței la terapia antiepileptică și/sau a sechelelor neurologice.
- Pentru toate convulsiile tonico-clonice, care nu se opresc automat, sau atunci când există un diagnostic incert, tratamentul SECG trebuie inițiat chiar din etapa suspiciunii clinice. În **Fig. 57–1** este prezentat un algoritm pentru tratamentul SECG. **Tabelul 57–2** prezintă dozele utilizate în managementul farmacologic al SECG, iar **Tabelul 57–3** prezintă reacțiile adverse post-medicamentoase și parametrii necesari a fi monitorizați la pacienții aflați sub tratamentul cu aceste medicamente.

MĂSURI DE PRIM AJUTOR ÎN FAZA PRE-SPITAL:
- Se monitorizează semnele vitale (frecvența cardiacă, frecvența respiratorie)
- Diazepam rectal (0,2–0,5 mg/kg)
- Se ia în considerare administrarea de midazolam in. (0,15–0,3 mg/kg) sau im. (0,2 mg/kg până la 10 mg)
- Transportul la spital dacă convulsiile persistă

ÎNGRIJIREA INIȚIALĂ LA SPITAL:
- Se stabilește timpul scurs de la debutul crizei sau al convulsiei
- Se evaluează permeabilitatea căilor respiratorii și funcția cardiacă; se efectuează pulsoximetria
- Oxigenoterapie (100% oxigen)
- Se plasează un cateter iv.; intraosos, dacă nu poate fi aplicat iv. sau dacă pacientul este mai mic de 6 ani
- Se inițiază administrarea de fluide iv.; este necesară susținerea tensiunii arteriale la valori normale
- Tiamină 100 mg (adult)
- Piridoxină 50–100 mg (sugari)
- Glucoză (adult: 50 ml soluție 50%; copil: 1 ml/kg soluție 10%) dacă glucoza serică este <60 mg/dl (<3,3 mmol/l)
- Naloxonă 0,1 mg/kg dacă se suspectează supradozare cu stupefiante
- Antibiotice dacă se suspectează o infecție
- Tratamentul hipertermiei

ANALIZE DE LABORATOR
- Hemoleucogramă completă
- Profilul biochimic seric (de ex., electroliții, glucoza, funcția renală/hepatică, calciu, magneziu)
- Concentrația gazelor sanguine arteriale
- Hemoculturi
- Concentrația plasmatică a anticonvulsivantului
- Screening de medicamente/alcool din urină
- EEG dacă este necesar

SECG IMINENT (0–30 minute)
- lorazepam iv. (0,1 mg/kg în 30–60 de secunde, până la 6 mg) se poate repeta după 5 minute (dacă nu există un răspuns terapeutic adecvat) sau midazolam in. (0,5–0,3 mg/kg) sau im. (0,2 mg/kg până la 10 mg)
- Terapiile suplimentare nu sunt necesare în cazul în care convulsiile se opresc

SECG STABIL (30–60 minute)

De primă linie

Fenitoină (iv.): 18–20 mg/kg în decurs de 20 de minute (<1 mg/kg/min; max 50 mg/min); se repetă la nevoie o cantitate suplimentară de 5 mg/kg sau fosfenitoină (iv. sau im.): 18–20 mg PE/kg (<3 mg PE/kg/min; max <150 mg PE/min)

De linia a doua

Fenobarbital[a] (iv.): 15–20 mg/kg în decurs de 20 de minute (<100 mg/min)

Valproat[b] (iv.): 25–30 mg/kg pe durata a 5–15 minute (<3 mg/kg/min până la 200 mg/min), urmat de o perfuzie de 1 mg/kg/h

De linia a treia

Lacosamidă (iv.): 50–400 mg; 200 mg administrată în decurs de 15 minute

Levetiracetam (iv.): 40–60 mg/kg, max 3000 mg (se administrează 2–5 mg/kg/min)

SECG REFRACTAR (>120 minute)

Se implementează monitorizarea EEG continuă

Se verifică dacă pacientul este normovolemic

Presiunea perfuziei cerebrale trebuie menținută la o valoare >70 mm Hg (> 9,3 kPa)

Se administrează volumele de perfuzie conform ritmului precizat anterior și apoi se va începe administrarea medicației vasopresoare pentru a susține o presiune arterială medie adecvată (> 120 mm Hg [>16,0 kPa]). Dacă se administrează propofol este necesară monitorizarea continuă a ECG pe toată durata administrării.

De prima linie
- Midazolam: 0,2–0,4 mg/kg în bolus iv. la o viteză inițială de 2 mg/min, urmată de 0,05–2 mg/kg/h
- Pentobarbital: 10–20 mg/kg în bolus iv. la o viteză inițială de 50 mg/min, urmată de 1–5 mg/kg/h
- Propofol: 1–2 mg/kg în bolus iv., urmat de o doză <4 mg/kg/min la copii; o doză mai mare poate fi utilizată la adulți

SECG SUPER REFRACTAR (>24 ore)

Se implementează monitorizarea EEG continuă

Se urmărește dacă pacientul este normovolemic

Presiunea perfuziei cerebrale trebuie menținută la o valoare >70 mm Hg (>9,3 kPa)

Se administrează volumele de perfuzie conform ritmului precizat anterior și apoi se inițiază administrarea medicației vasopresoare pentru a susține o presiune arterială medie adecvată (>120 mm Hg [>16,0 kPa])

- Ketamină
- Hipotermie
- Lidocaină
- Topiramat
- Anestezice inhalatorii
- Terapii imunomodulatoare
- Dietă cetogenică
- Stimularea nervoasă vagală

(EEG, electroencefalogramă; im., intramuscular; iv., intravenos; in., intranazal; PE, echivalent-gram fenitoină sodică)

[a]Din cauza variabilității dozelor, este necesară monitorizarea concentratiilor plasmatice.

[b]După obținerea controlului convulsiilor se inițiază doza de menținere și se optimizează pe baza monitorizării concentrațiilor plasmatice.

FIGURA 57–1. Algoritm pentru tratamentul SECG

TABEL 57–2 Posologia medicamentelor utilizate în tratamentul inițial al SECG

Medicament (cale de administrare)	Denumire comercială	Doză inițială (doza maximă)	Doză de întreținere	Observații
Diazepam (iv.)	Valium și generice			
Adult		0,25 mg/kg[a,b,c] (20 mg)	Nu este utilizat	Administrare iv. cu o viteză ce nu va depăși 5 mg/min
Copil		0,25–0,5 mg/kg[a,c] (20 mg)	Nu este utilizat	
Fosfenitoină (iv.)	Cerebyx și generice			
Adult		20–25 mg PE/kg	4–5 mg PE/kg/zi	Administrare iv. cu o viteză ce nu va depăși 150 mg PE/min la adulți și 3 mg PE/kg/min la pacienții pediatrici
Copil		20–25 mg PE /kg	5–10 mg PE/kg/zi	
Lorazepam (iv.)	Ativan și generice			
Adult		4 mg[b,c] (6 mg)	Nu este utilizat	Administrare iv. cu o viteză ce nu va depăși 2 mg/ min la pacienții adulți și la cei pediatrici
Copil		0,1 mg/kg[a,c] (6 mg)	Nu este utilizat	
Midazolam (iv., im.)	Versed și generice			
Adult		200 µg/kg[a,d] (10 mg)	50–500 µg/kg/h[e]	Administrare iv. cu o viteză de 0,5–1 mg/min la adulți și la peste 2–3 min la pacienții pediatrici
Copil		150 µg/kg[a,d] (10 mg)	60–120 µg/kg/h[e]	
Fenobarbital (iv.)	Generice			
Adult		10–20 mg/kg[e]	1–4 mg/kg/zi[e]	Administrare iv. cu o viteză ce nu va depăși 100 mg/ min la adulți și 30 mg/min la pacienții pediatrici
Copil		15–20 mg/kg[e]	3–5 mg/kg/zi[e]	
Fenitoină (iv.)	Dilantin și generice			
Adult		20–25 mg/kg[f]	4–5 mg/kg/zi[e]	Administrare iv. cu o viteză ce nu va depăși 50 mg/ min[g] la adulți și 3 mg/kg/ min (max 50 mg/min) la pacienții pediatrici
Copil		20–25 mg/kg[f]	5–10 mg/kg/zi[e]	

(im., intramuscular; iv., intravenos; PE, echivalent-gram fenitoină sodică; SECG, statusul epileptic convulsivant generalizat)

[a]Dozele pot fi repetate la fiecare 10–15 minute până când se administrează doza maximă.

[b]Dozele inițiale la vârstnici sunt de 2 până la 5 mg.

[c]Pot fi necesare doze mai mari dacă pacienții se află sub tratament cronic cu o benzodiazepină (de ex., clonazepam).

[d]Poate fi administrat pe cale intramusculară, rectală sau bucală.

[e]Este necesară creșterea treptată a dozelor.

[f] Se administrează o doză suplimentară de încărcare în funcție de concentrația plasmatică

[g] Viteza de administrare nu ar trebui să depășească 25 mg/min la vârstnici și la pacienții cu boală cardiovasculară aterosclerotică

TABEL 57–3 *Reacții adverse medicamentoase și monitorizarea pacienților aflați sub tratament pentru SECG*

Medicament	Reacții adverse	Parametri monitorizați	Observații
Diazepam	Hipotensiune arterială și aritmii cardiace	Semnele vitale și ECG pe durata administrării	Propilen glicolul provoacă hipotensiune arterială și aritmii cardiace dacă este administrat prea rapid; poate apărea hipotensiunea arterială când se administrează doze mari.
Fosfenitoină	Hipotensiune arterială și aritmii cardiace; parestezii, prurit	Semnele vitale și ECG pe durata administrării	Riscul de hipotensiune este mai mic decât cel observat în cazul fenitoinei, deoarece acest produs nu conține propilen glicol; pruritul implică, în general, zonele de la nivelul feței și cea inghinală, este dependent de doză și de viteza de perfuzare și dispare la 5–10 minute după terminarea perfuziei.
Lidocaină	Fasciculații, tulburări vizuale, tinitus, convulsii		Apar la concentrații serice cuprinse între 6 și 8 mg/l (25,6–34,1 µmol/l), iar convulsiile la >8 mg/l (>34,1 µmol/l).
Lorazepam	Apnee, hipotensiune arterială, bradicardie, stop cardio-respirator, deprimare respiratorie, acidoză metabolică și toxicitate renală	Semnele vitale și ECG pe durata administrării; HCO_3 și creatinina serică; doza cumulată de propilen glicol	Acumularea de propilen glicol în cazul perfuziilor continue prelungite poate fi responsabilă de acidoză.
Pentobarbital	Hipotensiune arterială	Semnele vitale și ECG pe durata administrării	Viteza de perfuzare ar trebui să fie mai redusă sau să se asocieze dopamină dacă apare hipotensiunea arterială.

(*continuare*)

TABEL 57–3 Reacții adverse medicamentoase și monitorizarea pacienților aflați sub tratament pentru SECG (*continuare*)

Medicament	Reacții adverse	Parametri monitorizați	Observații
Fenitoină	Hipotensiune arterială și aritmii cardiace; nistagmus	Semnele vitale și ECG pe durata administrării	Propilen glicolul provoacă hipotensiune arterială și aritmii cardiace dacă este administrat prea rapid. În general, nu se administrează doze de încărcare mari la pacienții vârstnici, cu patologie cardiacă preexistentă sau la pacienții în stare critică cu tensiunea arterială la limita valorilor normale. Viteza de perfuzare ar trebui să fie diminuată dacă apare prelungirea intervalului QT sau dacă survine hipotensiune arterială sau aritmii; apariția nistagmusului orizontal sugerează un nivel al concentrației plasmatice peste limita superioară a domeniului terapeutic și toxicitate; dacă valoarea concentrației plasmatice de fenitoină confirmă acest lucru, doza trebuie diminuată.
Fenobarbital	Hipotensiune arterială, deprimarea respirației și a SNC	Semnele vitale și statusul mental; EEG dacă este utilizat în doze anestezice	Conține propilen glicol; dacă apare hipotensiunea arterială, se reduce viteza de perfuzare sau se inițiază administrarea dopaminei; apneea și hipopneea pot fi mai profunde la pacienții aflați sub tratament inițial cu benzodiazepine.
Propofol	Acidoză metabolică progresivă, instabilitate hemodinamică și bradiaritmii	Semnele vitale, ECG, modificări ale osmolarității; EEG dacă se utilizează în doze anestezice	Se referă la sindromul asociat perfuziei cu propofol, care poate fi fatal.
Topiramat	Acidoză metabolică	Statusul acido-bazic (bicarbonatul seric)	Extrem de rar

(SNC, sistem nervos central; ECG, electrocardiogramă; EEG, electroencefalogramă)

- Este necesară menținerea tensiunii arteriale la valori normale spre ridicate. Se tratează agresiv hipertermia (de ex., paracetamol intrarectal, pături de răcire).
- Se va administra **tiamină** (100 mg iv.) înainte de administrarea iv. a glucozei (a se vedea **Fig. 57–1**).
- Evaluarea acidozei metabolice și/sau respiratorii prin măsurători frecvente ale gazometriei arteriale pentru a determina pH-ul, presiunea parțială a oxigenului (PaO_2), presiunea parțială a dioxidului de carbon ($PaCO_2$) și HCO_3. Dacă pH-ul, secundar acidozei metabolice, este mai mic de 7,2 se va administra bicarbonat de sodiu. Se va utiliza ventilația asistată pentru a corecta acidoza respiratorie.

BENZODIAZEPINE

- Se va administra o **benzodiazepină** cât mai repede posibil, dacă pacientul este încă în episodul convulsiv/starea convulsivă. În mod normal, 1–2 doze administrate iv. opresc convulsia în 2–3 minute. Diazepamul, lorazepamul și midazolamul au eficacitate similară.
- **Diazepamul** iv. este extrem de lipofil și se distribuie rapid la nivel cerebral, dar se redistribuie ulterior rapid în țesutul adipos, determinând o durată scurtă a efectului (<0,5 h). Din aceste considerente se recomandă administrarea unui anticonvulsivant cu durată lungă de acțiune (de ex., **fenitoină** sau **fenobarbital**) imediat după administrarea diazepamului.
- **Lorazepamul** iv. este considerat benzodiazepina de elecție de majoritatea practicienilor. Necesită un timp mai lung pentru a realiza concentrația maximă la nivelul țesutului cerebral, comparativ cu diazepamul, dar are o durată mai lungă de acțiune (12–24 h). Propilen glicolul, vehiculul utilizat în cazul diazepamului și al lorazepamului, poate induce tulburări de ritm și hipotensiune, dacă se administrează prea rapid. Aceste benzodiazepine au, de asemenea, efect iritant la nivel vascular, fiind necesară diluarea lor cu un volum egal de solvent compatibil, înainte de administrarea iv.
- **Midazolamul** iv. este hidrosolubil, cu difuzie rapidă la nivelul SNC, dar prezintă un timp de înjumătățire foarte scurt. Dozele de întreținere trebuie administrate în perfuzie continuă. În prezent, se studiază administrarea acestuia pe cale bucală, intramusculară și intranazală, pentru cazurile în care nu poate fi asigurat abordul venos rapid. La copii, administrarea bucală a midazolamului ar putea fi mai eficientă decât administrarea rectală a diazepamului.
- În ceea ce privește administrarea benzodiazepinelor, se poate instala, pentru o perioadă scurtă de timp, o deprimare a funcției cardio-respiratorii (<1 min), care poate necesita ventilație asistată sau chiar intubare, mai ales dacă benzodiazepinele sunt asociate cu barbiturice. Hipotensiunea se poate instala la administrarea dozelor mari de benzodiazepine.

FENITOINĂ

- **Fenitoina** este un agent de linia a doua pentru SECG, refractar la tratamentul cu benzodiazepine sau în cazul crizelor convulsive ce reapar după tratamentul de succes cu benzodiazepine.
- Timpul de înjumătățire este de 20–36 h, nefiind considerat un agent de primă intenție, din cauza latenței de instalare a efectului. Este necesar un timp mai îndelungat pentru a asigura controlul convulsiilor, comparativ cu benzodiazepinele, deoarece difuzia la nivelul țesutului cerebral este mai lentă. Induce într-o măsură mai redusă deprimare respiratorie și sedare, comparativ cu benzodiazepinele sau fenobarbitalul, dar vehiculul (propilen glicolul) poate determina hipotensiune și aritmii cardiace, a căror incidență crește odată cu creșterea dozei de încărcare și în cazul pacienților în stare critică cu tensiune arterială scăzută.
- Fenitoina trebuie diluată la 5 mg/ml sau mai puțin, cu ser fiziologic. A se vedea **Tabelele 57–2** și **57–3** pentru posologie, viteza de administrare, precauții la utilizare și monitorizare. Doza de întreținere trebuie administrată în 12–24 h de la administrarea dozei de încărcare.
- Pentru determinarea dozei de încărcare, se va verifica dacă pacientul utiliza tratament cu fenitoină anterior internării și dacă este cunoscută concentrația plasmatică a fenitoinei. În cazul pacienților obezi este necesară o doză de încărcare mai mare.
- Administrarea perfuzabilă a fenitoinei este asociată cu durere și arsuri la locul de administrare. În cazul tratamentului perfuzabil cronic poate surveni flebită, iar extravazarea soluției poate determina necroza tisulară. Administrarea intramusculară nu este recomandată.

FOSFENITOINĂ

- **Fosfenitoina**, esterul fosfat hidrosolubil al fenitoinei, este un promedicament al acesteia. A se vedea **Tabelul 57–3** pentru reacțiile adverse și monitorizare.
- Doza de fosfenitoină sodică este exprimată ca echivalent-gram de fenitoină sodică (PE). Nu se va administra im. doza de atac, cu excepția cazurilor în care administrarea iv. este imposibilă.
- Concentrațiile plasmatice de fenitoină nu ar trebui determinate înainte de a trece cel puțin 2 h de la administrarea iv., respectiv 4 h de la administrarea im.

FENOBARBITAL

- **Fenobarbitalul** se recomandă în caz de ineficacitate după administrarea asocierii de benzodiazepină și fenitoină.
- În cazul pacienților obezi trebuie utilizată masa corporală ideală estimată pentru calcularea dozei.
- Concentrația maximă la nivel cerebral apare la 12–60 min după administrarea iv. De obicei, convulsiile sunt controlate în câteva minute de la administrarea dozei de încărcare.
- A se vedea **Tabelul 57–2** pentru posologie și **Tabelul 57–3** pentru reacțiile adverse, precauții și monitorizare. Dacă doza de încărcare nu controlează eficient convulsiile, în 20–30 min, poate fi administrată o doză suplimentară de 10–20 mg/kg. Dacă convulsiile continuă, se poate administra o a treia doză de 10 mg/kg. În anumite situații, la nou-născuți, au fost utilizate doze de încărcare mai mari (de ex., 30 mg/kg). Nu a fost stabilită o doză maximă, dincolo de care, administrarea unor doze suplimentare este improbabil să mai fie eficace. Imediat după controlul convulsiilor, se inițiază tratamentul cu doze de întreținere, în decurs de 12–24 h.

STATUSUL EPILEPTIC CONVULSIVANT GENERALIZAT REFRACTAR

- Situația clinică este considerată refractară când dozele terapeutice de benzodiazepine, hidantoină (fenitoină sau fosfenitoină) sau fenobarbital nu au fost eficace. Aproximativ 10–15% dintre pacienți dezvoltă SECG refractar. Dozele substanțelor medicamentoase utilizate în tratamentul SECG refractar sunt menționate în **Tabelul 57–4**.
- Majoritatea clinicienilor recomandă doze anestezice de **midazolam**, **pentobarbital**, sau **propofol**, dar alte opțiuni includ o **benzodiazepină**, **valproat**, **lacosamidă**, **levetiracetam** sau **topiramat**.

Benzodiazepine

- Unii clinicieni recomandă utilizarea de doze anestezice de **midazolam**, ca tratament de primă intenție pentru tratamentul SECG refractar (a se vedea **Tabelul 57–4**). Cei mai mulți pacienți răspund în decurs de o oră la tratamentul administrat. Eficacitatea terapiei este asigurată prin menținerea concentrației plasmatice a **fenitoinei** >20 mg/l (79 μmol/l) și a **fenobarbitalului** >40 mg/l (172 μmol/l). Poate apărea hipotensiune arterială și poichilotermie, care pot necesita un tratament suportiv.

Pentobarbital

- Dacă nu se obține răspunsul așteptat în urma administrării de doze crescute de **midazolam**, se recomandă anestezia generală. Intubarea și susținerea respirației sunt obligatorii în coma indusă de **barbiturice**; iar EEG continuă și monitorizarea semnelor vitale sunt esențiale. Sunt preferate barbiturice cu durată scurtă de acțiune (de ex., **pentobarbital** sau **tiopental**) (a se vedea **Fig. 57–1**).
- Se administrează o doză de atac de **pentobarbital** pentru asigurarea unei concentrații plasmatice (40 mg/l; 177 μmol/l) suficiente pentru a induce o EEG izoelectrică. Durata obișnuită a comei este de 2–3 zile. Pentru evitarea complicațiilor, se va întrerupe administrarea pentobarbitalului cât mai repede posibil. Ar trebui asigurate concentrații plasmastice terapeutice ale celorlalte anticonvulsivante, înainte de întreruperea administrării pentobarbitalului. Deoarece pentobarbitalul este un inductor enzimatic, dozele de menținere ale majorității anticonvulsivantelor trebuie să fie mai mari decât în mod obișnuit.

Valproat

- Regimul de dozare al **valproatului** este prezentat în **Tabelul 57–4**. FDA nu a aprobat utilizarea formulării iv. pentru tratamentul SECG.

TABEL 57–4 *Posologia medicamentelor utilizate pentru tratamentul SECG refractar sau super refractar*

Medicament (Denumire comercială)	Doză inițială (Doză maximă)	Doză de întreținere	Observații
Ketamină (generice)			
Adult	1–4 mg	1–5 mg/kg/h	
Copil	0,5–2 mg/kg	1–10 mg/kg/h	
Lacosamidă (Vimpat)			
Adult	200–400 mg	200 mg de 2 ori/zi	Se administrează iv. timp de 15 minute; se va monitoriza concentrația sa plasmatică
Copil	4–6 mg/kg	6–8 mg/kg/zi, adm. în două prize	
Levetiracetam (Keppra și generice)			
Adult	2000–3000 mg	1000 mg de 3 ori/zi	Se administrează iv. timp de 5–15 minute
Copil	40–60 mg/kg	40–60 mg/kg/zi, adm. în două sau trei prize	
Lidocaină (generice)			
Adult	50–100 mg	1,5–3,5 mg/kg/h	Se administrează iv. în ≤2 minute
Copil	1 mg/kg (max. 3–5 mg/kg în prima oră)	1,2–3 mg/kg/h	
Midazolam (Dormicum și generice)			
Adult	200 µg/kg[a]	50–500 µg/kg/h[b]	Doza inițială poate fi administrată im.; se administrează iv. cu o viteză de 0,5–1 mg/min; viteza de administrare în perfuzie continuă ar trebui mărită la fiecare 15 min în cazul lipsei de răspuns observat pe EEG; apariția tahifilaxiei poate necesita creșterea frecventă a dozelor; se recomandă scăderea dozei cu 1 µg/kg/min la fiecare 2 ore, odată ce SECG este controlat.
Copil	150 µg/kg[a]	60–120 µg/kg/h[b]	

(*continuare*)

TABEL 57–4 Posologia medicamentelor utilizate pentru tratamentul SECG refractar sau super refractar (*continuare*)

Medicament (Denumire comercială)	Doză inițială (Doză maximă)	Doză de întreținere	Observații
Pentobarbital (generice)			
Adult	10–20 mg/kg	1–5 mg/kg/h[b]	Durata de 1–2 h; viteza de perfuzare trebuie diminuată sau se asociază dopamină dacă apare hipotensiune arterială; se mărește treptat doza până se observă pe EEG suprimarea descărcărilor electrice (de ex., pe EEG apare linie isoelectrică) sau apariția de efecte adverse care impun sistarea creșterii dozei. La 12 h după ce s-a obținut suprimarea descărcărilor electrice, rata perfuziei trebuie redusă treptat, la fiecare 2–4 ore.
Copil	15–20 mg/kg	1–5 mg/kg/h[b]	
Propofol (Diprivan și generice)			
Adult	2 mg/kg	5–10 mg/kg/h[b]	Durata de 10 secunde în cazul adulților și 20–30 secunde în cazul pacienților pediatrici
Copil	3 mg/kg	2–4 mg/kg/h[c]	
Topiramat (Topamax și generice)			
Adult	300–500 mg	400–1600 mg/zi	Se administrează oral, în doze fracționate, la fiecare 12 h. La copii au fost utilizate doze mai mari de 25 mg/kg/zi, timp de 2–5 zile. Este necesară monitorizarea nivelurilor serice de bicarbonat și a concentrației plasmatice a topiramatului.
Copil	5–10 mg/kg	5–10 mg/kg/zi, adm. în 3 doze	
Valproat (Depacon și generice)			
Adult	15–30 mg/kg	1–4 mg/kg/h[b]	Se administrează inițial 3 mg/kg/min, ulterior administrare în perfuzie continuă sau intermitentă; pot fi necesare doze mai mari la pacienții care utilizează medicamente inductoare enzimatice; este necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice.
Copil	20–25 mg/kg	1–4 mg/kg/h[b], sau la fiecare 4–6 h	

(EEG, electroencefalogramă; SECG, status epileptic convulsivant generalizat; im., intramuscular; iv., intravenos)
[a]Dozele pot fi repetate de două ori, la interval de 10–15 minute, până se atinge doza maximă.
[b]Se crește treptat doza la nevoie.
[c]Se recomandă, în general, să nu se depășească doza de 4 mg/kg/h și durata administrării de 48 h.

- Un studiu sugerează că rata de perfuzare de menținere ar trebui ajustată, după cum urmează: (1) dacă nu se utilizează inductori enzimatici, se va administra 1 mg/kg/h; (2) dacă sunt prezenți în schema de tratament unul sau mai multi inductori enzimatici (de exemplu, fenobarbital sau fenitoină), se administrează 2 mg/kg/h; și (3) dacă sunt utilizați inductori enzimatici și este prezentă coma indusă de pentobarbital, se administrează 4 mg/kg/h.
- Nu a fost raportată deprimare respiratorie; instabilitatea hemodinamică apare rar, dar semnele vitale trebuie monitorizate atent pentru evitarea hipotensiunii arteriale în timpul administrării dozei de încărcare.

Levetiracetam

- **Levetiracetamul** administrat iv. nu este metabolizat hepatic și se leagă în proporție redusă de proteinele plasmatice. Doze >3 000 mg/zi nu sunt asociate cu creșterea eficacității. O meta-analiză a evidențiat că există dovezi suficiente pentru ca levetiracetamul să fie utilizat ca terapie de primă intenție în cazurile refractare la benzodiazepine.

Propofol

- **Propofolul** are o lipofilie crescută, un volum de distribuție crescut și debut rapid al efectului. În SECG refractar, eficacitatea este comparabilă cu a midazolamului. Reacțiile adverse și recomandările de monitorizare sunt prezentate în **Tabelul 57–3**, iar posologia în **Tabelul 57–4**. Odată ce s-a obținut pe EEG suprimarea descărcărilor electrice, doza ar trebui redusă.
- Administrarea perfuzabilă a unei doze mai mari de 4 mg/kg/h a fost asociată cu sindromul indus de perfuzia cu propofol. Simptomele includ acidoza metabolică, instabilitatea hemodinamică și bradicardia refractară, cu sau fără hepatosplenomegalie, rabdomioliză și lipemie.

STATUSUL EPILEPTIC CONVULSIVANT GENERALIZAT SUPER REFRACTAR

Ketamină

- **Ketamina** pare a fi o opțiune rezonabilă de luat în considerare pentru SECG refractar care nu a putut fi controlat cu anestezice inhalatorii. Un avantaj al ketaminei este capacitatea de a menține tensiunea arterială, frecvența cardiacă și debitul cardiac, dar poate provoca halucinații la trezire, hipersalivație, creșterea tensiunii intraoculare și intracraniene.

Topiramat

- Comprimatele de **topiramat** pot fi zdrobite, dizolvate într-o cantitate mică de apă și apoi administrate oral sau pe sondă nazogastrică. Răspunsul terapeutic poate întârzia de la câteva ore la câteva zile. Dacă apare acidoza metabolică, aceasta poate fi tratată prin administrarea de citrați, cu scopul de a menține nivelul seric de bicarbonat la valoarea de cel puțin 20 mEq/l (mmol/l).

Lidocaină

- Administrarea iv. a **lidocainei** nu este recomandată decât în cazul în care alți agenți s-au dovedit ineficienți. Este necesară monitorizarea concentrației plasmatice pentru a se evita acumularea substanței medicamentoase și toxicitatea.

Anestezice generale inhalatorii

- **Anestezicele inhalatorii** sunt utilizate doar în cazul în care celelalte abordări terapeutice eșuează. **Halotanul, izofluranul** și alte anestezice inhalatorii sunt dificil de administrat în afara blocului operator și necesită prezența unui anestezist. Acestea nu au avantaje terapeutice superioare, comparativ cu anticonvulsivantele clasice și pot crește tensiunea intracraniană.
- **Izofluranul** poate induce hipotensiune, de aceea se impune o monitorizare hemodinamică atentă.
- În absența contraindicațiilor, în cazul pacienților cu SECG super refractar de etiologie neidentificată, ar putea fi administrat un corticosteroid în doză mare (de ex., **prednisolonă** 1 g/zi iv., timp de 3 zile, urmată de 1 mg/kg/zi divizată în 4 doze). În cazul unui răspuns favorabil la tratament ar trebui continuată utilizarea pe termen lung de corticosteroizi, imunoglobuline iv. și alți agenți imunomodulatori, cum ar fi **ciclofosfamida** sau **rituximabul**.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Efectuarea EEG permite specialiștilor să determine momentul în care activitatea electrică anormală a încetat și poate ajuta la determinarea anticonvulsivantului eficace. Se vor monitoriza semnele vitale atât în cursul administrării dozei de încărcare, cât și pe durata perfuziei. În cazul fenitoinei, este necesară verificarea locului de administrare a perfuziei, înainte și în timpul administrării, pentru identificarea eventualelor semne de extravazare.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 57, „Status Epilepticus", autori Stephanie J. Phelps și James W. Wheless, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

SECȚIUNEA 10
TERAPIE NUTRIȚIONALĂ

Cecily V. DiPiro

CAPITOLUL 58

Obezitatea

- *Obezitatea* apare ca urmare a unui dezechilibru, în timp, între aportul și consumul de energie, conducând la o creștere a rezervelor energetice ale organismului.

FIZIOPATOLOGIE

- Etiologia obezității este, în general, necunoscută, cel mai probabil multifactorială, rezultând prin contribuția în proporții variate a factorilor genetici, de mediu și fiziologici.
- Factorii genetici par a fi principalii determinanți ai obezității la unii indivizi, în timp ce factorii de mediu sunt mai importanți la alții. Numărul total și tipul genelor care contribuie la obezitate sunt încă în curs de determinare.
- Factorii de mediu includ activitatea sau munca fizică redusă, aportul crescut de alimente, stilul de viață sedentar, disponibilitatea crescută a alimentelor bogate în grăsimi, factorii culturali precum și credințele religioase.
- Anumite boli (boala Cushing și deficiența hormonului de creștere) sau sindroame genetice, precum sindromul Prader-Willi, pot fi asociate cu creșterea în greutate.
- Medicamentele care pot determina creștere în greutate sunt insulina, corticosteroizii, unele antidepresive, antipsihotice și anticonvulsivante.
- Numeroși neurotransmițători și neuropeptide stimulează sau deprimă rețelele neuronale cerebrale ale apetitului, cu consecințe asupra aportului caloric total.
- Gradul de obezitate este determinat de balanța dintre cantitatea de energie ingerată față de cea consumată, în decursul timpului. Factorul cel mai important care determină consumul energetic este rata metabolismului, care reprezintă *necesarul de energie al unui organism aflat în repaus total* sau *rata metabolismului bazal*. Activitatea fizică reprezintă un alt factor major care influențează consumul total de energie, fiind componenta cu variabilitatea cea mai crescută.
- Tipurile principale de țesut adipos sunt: (1) țesutul adipos alb, care produce, depozitează și eliberează lipide și (2) țesutul adipos brun, care are rol în disiparea energiei prin respirație mitocondrială. Stimularea adrenergică activează lipoliza în celulele adipoase și crește consumul de energie în țesutul adipos și în mușchiul scheletic.

TABLOU CLINIC

- Obezitatea este asociată cu riscuri majore pentru sănătate și cu creșterea mortalității. Obezitatea centrală reflectă nivelurile ridicate de grăsime intraabdominală sau viscerală, care au fost corelate cu apariția hipertensiunii arteriale, dislipidemiei, diabetului zaharat tip 2 și a bolilor cardiovasculare. Alte comorbidități asociate obezității sunt artroza și modificările la nivelul sistemului reproducător feminin.
- Indicele de masă corporală (IMC) și circumferința taliei (Ct) sunt markeri acceptați ai excesului de țesut adipos, considerați factori predictivi independenți pentru riscul de boală (**Tabelul 58–1**).
- IMC se calculează prin raportarea greutății (kg) la pătratul înălțimii (m^2).
- Ct, cea mai practică metodă folosită pentru evaluarea adipozității centrale, se măsoară la jumătatea distanței dintre rebordul costal și creasta iliacă superioară.

TRATAMENT

- Obiectivele tratamentului sunt: scăderea ponderală predefinită, reducerea ratei de creștere în greutate sau menținerea greutății corporale, în funcție de starea clinică a pacientului.

TABEL 58–1 Clasificarea supraponderii și obezității în funcție de indicele de masă corporală, circumferința taliei și riscul de boli asociate

	IMC (kg/m²)	Clasa de obezitate	Riscul de boală[a] (în raport cu greutatea normală și circumferința taliei) Bărbați ≤40 in (≤102 cm) Femei ≤35 in (≤89 cm)	>40 in (>102 cm) >35 in (>89 cm)
Subponderal	<18,5		—	—
Greutate normală[b]	18,5–24,9		—	Mare
Supraponderal	25,0–29,9		Crescut	Mare
Obezitate	30,0–34,9	I	Mare	Foarte mare
	35,0–39,9	II	Foarte mare	Foarte mare
Obezitate extremă	≥40	III	Extrem de mare	Extrem de mare

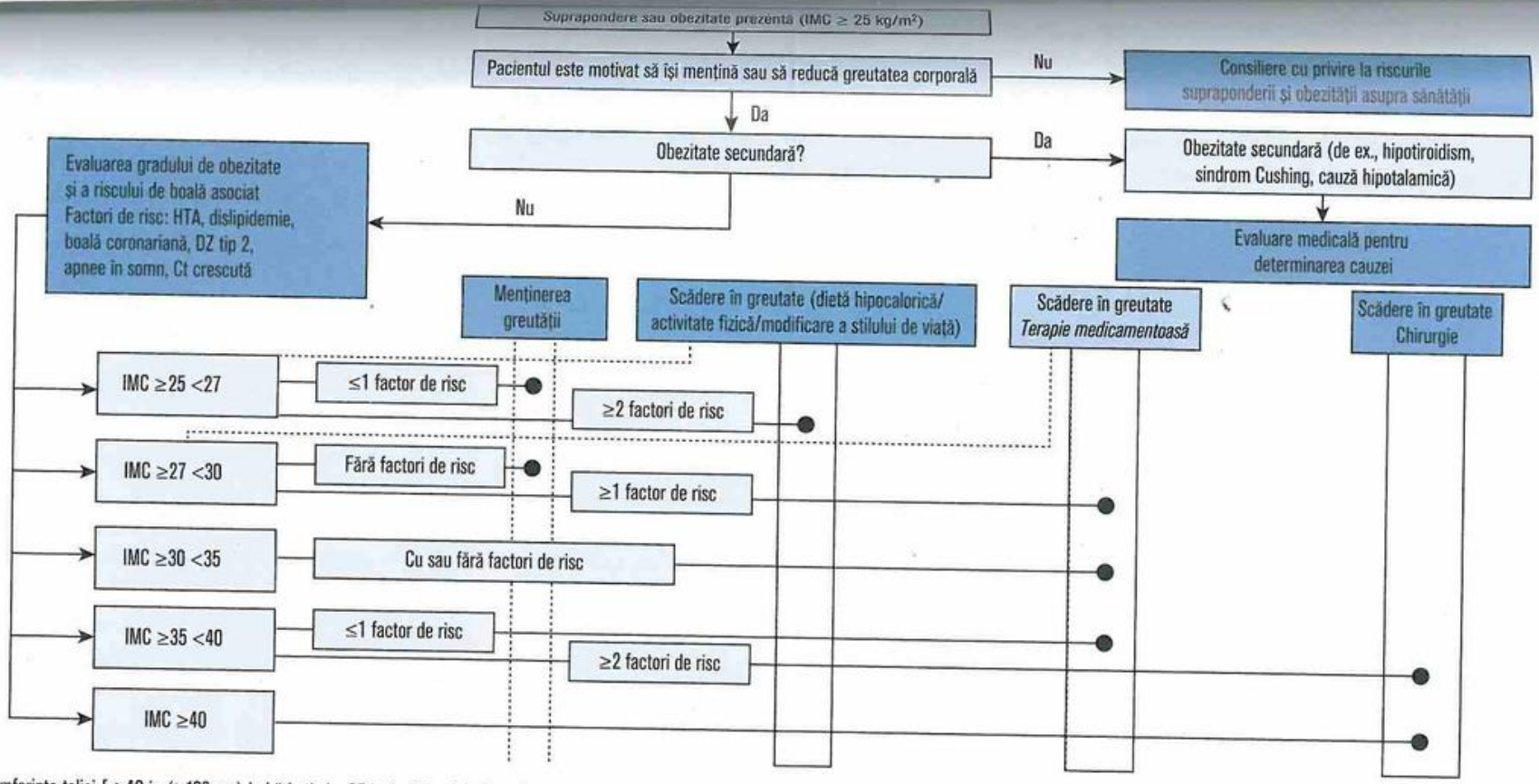
(IMC, indice de masă corporală)
[a]Riscul de boală pentru diabet zaharat tip 2, hipertensiune arterială și boli cardiovasculare.
[b]Creșterea circumferinței taliei poate fi, de asemenea, un marker pentru risc crescut chiar și la persoanele cu greutate normală.
Date din *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 1997; Explore Overweight and Obesity, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute.*

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

- Terapia nefarmacologică, care include un aport caloric redus, activitate fizică crescută și modificări comportamentale, reprezintă principala metodă de management al obezității (**Fig. 58-1**). Beneficiile sunt reprezentate atât de reducerea greutății corporale, cât și de reducerea factorilor de risc pentru complicații (tensiunea arterială, glicemia, lipidele serice).
- Recomandările actuale pentru adulți prevăd reducerea aportului caloric prin adoptarea unei diete hipocalorice. Dovezile disponibile sugerează că adoptarea acestui tip de dietă poate conduce la o scădere ponderală medie de 8% în decurs de 6 luni.
- Scopul principal al modificărilor comportamentale este de a ajuta pacienții să aleagă stiluri de viață favorabile unei scăderi ponderale sigure și susținute. Terapia comportamentală se bazează pe principiile teoriei învățării care utilizează controlul stimulilor și încurajarea de a înlocui obiceiurile învățate, nedorite, cu cele de dorit.
- Chirurgia bariatrică, care asigură reducerea volumul stomacului și, implicit, a suprafeței de absorbție a tractului digestiv, rămâne cea mai eficientă metodă de tratament al obezității. Chirurgia ar trebui rezervată pentru pacienții cu obezitate extremă (IMC ≥40 kg/m²) sau IMC >35 kg/m² cu comorbidități semnificative, precum hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2 sau apnee obstructivă în somn.

TERAPIE FARMACOLOGICĂ

- Rolul farmacoterapiei rămâne un subiect puternic dezbătut, în contextul necesității stopării unei epidemii în creștere și al urmărilor retragerii de pe piață a mai multor medicamente, din cauza reacțiilor adverse.
- Farmacoterapia pe termen lung poate fi utilizată la pacienții care nu prezintă contraindicații la terapia medicamentoasă aprobată (**Tabelul 58–2**). Ghidurile actuale recomandă luarea în considerare a farmacoterapiei la pacienții cu IMC ≥30 kg/m² sau cu IMC ≥27 kg/m² și cu cel puțin o comorbiditate legată de greutatea crescută.
- **Orlistat** (180 sau 360 mg divizat în trei doze/zi) este un inhibitor al lipazelor care determină scădere în greutate prin reducerea absorbției grăsimilor alimentare; de asemenea, îmbunătățește profilul lipidic, controlul glucidic și alți markeri metabolici. Reacțiile adverse, precum



(Ct, circumferința taliei [≥40 in (≥102 cm) la bărbați și ≥35 in (≥89 cm) la femei], DZ tip 2, diabet zaharat tip 2; IMC, indicele de masă corporală; HTA, hipertensiune arterială)

FIGURA 58–1. Algoritm de tratament. Candidații pentru farmacoterapie sunt selectați pe baza indicelui de masă corporală, a circumferinței abdominale și a factorilor de risc asociați. Terapia medicamentoasă se utilizează, întotdeauna, ca adjuvant al unui program complet de scădere ponderală, care include dietă, exerciții fizice și modificări comportamentale.

TABEL 58–2 Medicamente pentru scădere ponderală aprobate de FDA (*Food and Drug Administration*)

Medicament	Denumire comercială	Doză inițială	Doze uzuale	Doze pentru cazuri particulare	Observații
Inhibitori ai lipazelor gastrointestinale					
Orlistat	Xenical	120 mg de trei ori pe zi, la fiecare masă principală care conține grăsimi	120 mg de trei ori pe zi, la fiecare masă principală care conține grăsimi		Aprobat pentru utilizare pe termen lung Administrare în timpul sau până la o oră după masă Nu se administrează doza dacă masa este omisă sau nu conține grăsimi
Orlistat	Alli[a]	60 mg de trei ori pe zi, la fiecare masă principală care conține grăsimi	60 mg de trei ori pe zi, la fiecare masă principală care conține grăsimi		Idem Xenical
Agoniști ai receptorilor serotoninergici 2C					
Lorcaserină	Belviq	10 mg de două ori pe zi	10 mg de două ori pe zi	Utilizare cu prudență în caz de afectare renală moderată și afectare hepatică severă; nu se recomandă în cazul pacienților cu boală renală terminală	Aprobat pentru utilizare pe termen lung Substanță cu regim special: C-IV (SUA)
Asocierea fentermină–topiramat					
Fentermină și topiramat cu eliberare prelungită	Qsymia	3,75 mg fentermină și 23 mg topiramat o dată pe zi, timp de 14 zile; apoi se crește la 7,5 mg fentermină și 46 mg topiramat o dată pe zi	7,5 mg fentermină și 46 mg topiramat o dată pe zi, până la doza maximă de 15 mg fentermină și 92 mg topiramat o dată pe zi	Doza maximă pentru pacienții cu afectare renală moderată sau severă sau cu afectare hepatică moderată este de 7,5 mg fentermină și 46 mg topiramat	Aprobat pentru utilizare pe termen lung Se administrează doza dimineața, pentru evitarea insomniei Substanță cu regim special: C-IV (SUA)

Asocierea naltrexonă–bupropionă					
Bupropionă și naltrexonă cu eliberare prelungită	*Contrave*	8 mg naltrexonă/90 mg bupropionă (1 comprimat) o dată pe zi, dimineața, timp de 1 săpt.; apoi 8 mg naltrexonă/90 mg bupropionă de 2 ori pe zi (dimineața și seara), timp de 1 săpt.; apoi 16 mg naltrexonă/180 mg bupropionă dimineața și 8 mg naltrexonă/90 mg bupropionă seara, timp de 1 săpt.; apoi 16 mg naltrexonă/180 mg bupropionă de 2 ori pe zi (dimineața și seara)	16 mg naltrexonă / 180 mg bupropionă (2 comprimate) de două ori pe zi	Doza maximă pentru pacienții cu afectare renală moderată sau severă este de 8 mg naltrexonă/90 mg bupropionă (1 comprimat) de două ori pe zi Doza maximă pentru pacienții cu afectare hepatică este de 8 mg naltrexonă/90 mg bupropionă (1 comprimat) o dată pe zi, dimineața	Aprobat pentru utilizare pe termen lung A nu se administra cu alimente bogate în grăsimi
Agonist al peptidului 1 glucagon-like					
Liraglutidă	Saxenda	0,6 mg o dată pe zi, timp de 1 săptămână 1,2 mg o dată pe zi, timp de 1 săptămână 1,8 mg o dată pe zi, timp de 1 săptămână 2,4 mg o dată pe zi, timp de 1 săptămână 3,0 mg o dată pe zi, timp de 1 săptămână	3 mg o dată pe zi	Utilizare cu prudență în caz de afectare renală și hepatică ușoară, moderată sau severă	Aprobat pentru utilizare pe termen lung Se administrează subcutanat în abdomen, coapsă sau brat
		* administrat injectabil subcutanat			Se administrează în orice moment al zilei, independent de orele de masă

(*continuare*)

TABEL 58-2 Medicamente pentru scădere ponderală aprobate de FDA (*Food and Drug Administration*) *(continuare)*

Medicament	Denumire comercială	Doză inițială	Doze uzuale	Doze pentru cazuri particulare	Observații
Agenți noradrenergici					
Fendimetrazină	Bontril PDM; Bontril eliberare prelungită	Comprimat convențional: se începe cu 17,5 mg de două sau trei ori pe zi, cu 1 oră înainte de masă Capsulă cu eliberare prelungită: 105 mg o dată pe zi, dimineața, cu 30–60 minute înainte de masă	70–105 mg/zi	Utilizare cu prudență în cazul pacienților cu funcție renală alterată	Aprobat pentru utilizare în monoterapie pe termen scurt Substanță cu regim special: C-III (SUA) Prescripțiile ar trebui să conțină doza cea mai mică pentru a reduce riscul de supradozare
Fentermină	Adipex-P, Suprenza	Comprimate orodispersabile: 15 sau 30 mg o dată pe zi, dimineața Clorhidrat de fentermină: 15–37,5 mg/zi divizat în una sau două prize; administrare înainte de micul dejun sau la 1–2 ore după micul dejun	Comprimate orodispersabile: 15 sau 30 mg o dată pe zi, dimineața Clorhidrat de fentermină: 15–37,5 mg/zi divizat în una sau două prize; administrare înainte de micul dejun sau la 1–2 ore după micul dejun	Utilizare cu prudență în cazul pacienților cu funcție renală alterată	Aprobat pentru utilizare în monoterapie pe termen scurt Substanță cu regim special: C-IV (SUA) Prescripțiile ar trebui să conțină doza cea mai mică pentru a reduce riscul de supradozare Individualizarea terapiei, pentru a obține un răspuns adecvat cu cea mai mică doză eficientă
Dietilpropionă	Tenuate, Tenuate Dospan	Eliberare imediată: 25 mg de trei ori pe zi, cu 1 oră înainte de masă Eliberare controlată: 75 mg o dată pe zi, administrată la mijlocul dimineții	75 mg/zi	Utilizare cu prudență în cazul pacienților cu funcție renală alterată	Aprobat pentru utilizare în monoterapie pe termen scurt Evitarea administrării seara sau înainte de culcare Substanță cu regim special: C-IV (SUA)

*Disponibil fără prescripție medicală

scaune moi, dureri abdominale sau colici, flatulență, senzație imperioasă de defecație și/sau incontinență fecală, au apărut la 80% dintre pacienții care au utilizat doza recomandată pe bază de prescripție (360 mg), severitatea acestora fiind ușoară până la moderată, și se ameliorează după 1–2 luni de tratament. Orlistat este aprobat pentru utilizarea pe termen lung. Poate reduce absorbția vitaminelor liposolubile, a **ciclosporinei**, **levotiroxinei** și a **contraceptivelor orale**. Este disponibilă și o formulare OTC (*over the counter*).

- **Lorcaserina** este un agonist selectiv al receptorilor serotoniei (5-HT_{2C}) aprobat pentru controlul pe termen lung al greutății corporale. Activarea receptorilor centrali 5-HT_{2C} are drept consecință suprimarea apetitului, determinând o scădere modestă a greutății în comparație cu placebo. Se recomandă întreruperea tratamentului cu lorcaserină dacă nu se obține o scădere în greutate de 5% până în săptămâna a 12-a de tratament. Reacțiile adverse comune includ cefalee, amețeli, constipație, oboseală și uscăciunea gurii.
- Asocierea **fentermină și topiramat cu eliberare prelungită** este indicată în controlul ponderal pe termen lung. Dozele se ajustează treptat, astfel: fentermina, de la 3,75 până la 15 mg, și topiramatul, de la 23 la 92 mg, în decurs de 4 luni dar, dacă după 12 săptămâni nu se obține o scădere în greutate de 5%, tratamentul ar trebui întrerupt. Reacțiile adverse obișnuite includ constipație, uscăciunea gurii, parestezii, disgeuzie și insomnie.
- Asocierea **naltrexonă și bupropionă cu eliberare prelungită** este, de asemenea, indicată în controlul greutății pe termen lung. Dozele se cresc treptat timp de 4 săptămâni, inițial un comprimat pe zi (8 mg naltrexonă/90 mg bupropionă) până la doza de întreținere de două comprimate de două ori pe zi. Pacienții ar trebui să evite administrarea dozei în timpul meselor bogate în grăsimi. Reacțiile adverse obișnuite includ greață, constipație, cefalee, vărsături, amețeli, insomnie, uscăciunea gurii și diaree. Tratamentul se va întrerupe dacă nu se obține o reducere a greutății de 5% după 12 săptămâni.
- **Liraglutida** este un agonist al receptorilor peptidului 1 glucagon-like, fiind utilizată în managementul pe termen lung al greutății corporale, în doză de 3 mg pe zi. Se administrează subcutanat și este disponibilă sub formă de stilou injector (pen) preumplut, multidoză. Pentru reducerea efectelor adverse gastrointestinale, terapia se inițiază cu o doză de 0,6 mg pe zi, care se crește treptat cu câte 0,6 mg în fiecare săptămână, timp de 5 săptămâni, până la doza de întreținere de 3 mg pe zi. Reacțiile adverse obișnuite includ greață, diaree, constipație, vărsături, dispepsie, hipoglicemie și dureri abdominale. Administrarea liraglutidei se întrerupe dacă, după 16 săptămâni de tratament, nu se observă o reducere a greutății corporale de cel puțin 4%.
- **Amfetaminele** ar trebui, în general, evitate din cauza efectelor de excitație intensă și a riscului ridicat de a dezvolta dependență.
- Numeroase terapii alternative și complementare sunt promovate în scopul reducerii ponderale. Reglementările pentru punerea pe piață a suplimentelor alimentare sunt mai puțin riguroase comparativ cu cele aplicate medicamentelor, producătorii nefiind obligați să dovedească siguranța și eficacitatea acestor produse, în scopul autorizării.

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Evaluarea progreselor se realizează o dată sau de două ori pe lună, timp de 1–2 luni, și, apoi, lunar. De fiecare dată, ar trebui înregistrate greutatea corporală, Ct, IMC, tensiunea arterială, istoricul medical, precum și efectele adverse ale terapiei medicamentoase.
- Tratamentul medicamentos se întrerupe după 3 luni, dacă pacientul nu obține scădere ponderală sau menținerea greutății corporale inițiale.
- Pacienții diabetici necesită o monitorizare mai atentă, precum și automonitorizarea glicemiei. În primele 1–2 luni pot fi necesare vizite săptămânale la medic, până când efectele dietei, ale exercițiilor fizice și ale medicamentelor utilizate pentru scăderea în greutate devin mai predictibile.
- Se recomandă monitorizarea pacienților cu dislipidemie sau hipertensiune arterială, pentru a evalua efectele scăderii ponderale asupra obiectivelor tratamentului acestor afecțiuni.

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 144, „Obesity", autori Amy Heck Sheehan, Judy T. Chen, Jack A. Yanovski și Karim Anton Calis, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.

Evaluare nutrițională și suport

CAPITOLUL 59

- Malnutriția este o consecință a dezechilibrului nutrițional rezultat din consumul, absorbția sau utilizarea inadecvată a proteinelor și a energiei. Subnutriția poate conduce la modificări ale funcțiilor subcelulare, celulare sau ale organelor, ce măresc riscurile individuale de morbiditate și mortalitate.
- Pentru informații despre supraalimentare și obezitate, a se vedea Capitolul 58.
- Screeningul nutrițional reprezintă o modalitate sistematică de identificare a persoanelor din toate mediile de îngrijire care necesită o evaluare nutrițională detaliată.
- Evaluarea nutrițională este primul pas în dezvoltarea unui plan nutrițional. Scopurile acesteia sunt identificarea prezenței factorilor asociați cu un risc crescut de dezvoltare a subnutriției și a complicațiilor, estimarea necesarului nutrițional și stabilirea parametrilor inițiali pentru evaluarea rezultatului terapiei.
- Această evaluare ar trebui să includă un istoric nutrițional, examen fizic cu măsurători antropometrice și analize de laborator.

EXAMEN CLINIC

- Istoricul medical și alimentar ar trebui să includă modificările greutății corporale în ultimele 6 luni, ale aportului alimentar, simptomele gastrointestinale (GI), capacitatea funcțională și stările de boală.
- Examenul fizic se va concentra asupra evaluării masei corporale slabe (*lean body mass* – LBM) și a semnelor carenței de vitamine, oligoelemente și acizi grași esențiali.

MĂSURĂTORI ANTROPOMETRICE

- Măsurătorile antropometrice sunt măsurătorile fizice ale înălțimii, greutății și proporțiilor corpului, utilizate pentru a compara un individ cu standardele normative ale populației. Măsurătorile cele mai comune sunt greutatea, înălțimea, circumferința capului (la copiii cu vârstă sub 3 ani), circumferința taliei și dimensiunile membrelor (de ex., grosimea pliului cutanat, circumferința brațului și a încheieturii mâinii), împreună cu analiza impedanței bioelectrice (*bioelectrical impedance analysis* – BIA).
- În interpretarea greutății corporale actuale (*actual body weight* – ABW) se va lua în considerare greutatea ideală (*ideal weight* – IBW) pentru înălțime, greutatea obișnuită (*usual body weight* – UBW), statusul hidric și vârsta. Schimbările survenite cu timpul pot fi calculate ca procent al UBW. Scăderea neintenționată în greutate, în special slăbirea rapidă (5% din UBW într-o lună sau 10% din UBW în 6 luni), crește riscul obținerii unor rezultate clinice precare la adulți.
- Cel mai bun indicator al nutriției corespunzătoare la copii este ritmul de creștere adecvat. Greutatea, înălțimea și circumferința capului trebuie reprezentate pe curba corespunzătoare de creștere și comparate cu velocitatea normală a creșterii. Media creșterii în greutate pentru nou-născuți este de 10–20 g/kg/zi (24–35 g/zi la copiii născuți la termen și 10–25 g/zi la copiii născuți prematur).
- Indicele de masă corporală (IMC) este un alt indicator de calculare a greutății raportate la înălțime, puternic corelat cu nivelul de grăsime corporală. În interpretarea IMC se vor lua în considerare sexul, constituția corporală și vârsta. Valori ale IMC mai mari de 25 kg/m^2 indică supraponderе, în timp ce valori mai mici de 18,5 kg/m^2 indică subnutriție. IMC se calculează astfel:
  Masa corporală (kg)/[înălțimea (m)]^2 sau [masa corporală (lb) × 703]/[înălțimea (in)]^2
- Măsurarea grosimii pliului cutanat estimează grăsimea subcutanată, circumferința mușchiului brațului estimează masa musculară scheletică, iar circumferința taliei estimează cantitatea de grăsime abdominală.
- BIA este o metodă simplă, neinvazivă și relativ ieftină de evaluare a LBM, TBW și a distribuției apei. Se bazează pe diferența de conductivitate a țesutului gras și a țesutului slab. În interpretarea rezultatelor BIA se va avea în vedere gradul de hidratare.

TABEL 59–1 Proteine viscerale utilizate în evaluarea masei corporale slabe

Proteine serice	Timp de înjumătățire (zile)	Funcție	Factori care determină creșterea valorilor	Factori care determină scăderea valorilor
Albumină	18–20	Menține presiunea oncotică a plasmei; transportă molecule mici	Deshidratare, steroizi anabolizanți, insulină, infecții	Supraîncărcare cu lichide, edem, disfuncție renală, sindrom nefrotic, consum redus de alimente, digestie deficitară, arsuri, insuficiență cardiacă, ciroză, hormoni tiroidieni, suprarenali sau hipofizari, traumatisme, sepsis
Transferină	8–9	Leagă fierul din plasmă; transportă fierul la oase	Carență de fier, sarcină, hipoxie, hemoragie cronică, estrogeni	Infecții cronice, ciroză, arsuri, enteropatii, sindrom nefrotic, cortizon, testosteron
Prealbumină	2–3	Leagă T_3 și, într-o măsură mai mică, T_4; proteină de legare și transport a retinolului	Disfuncție renală	Ciroză, hepatită, stres, intervenție chirurgicală, inflamație, hipertiroidism, fibroză chistică, arsuri, carență de zinc

(T_3, triiodotironină; T_4, tiroxină)

STUDII ALE FUNCȚIEI BIOCHIMICE ȘI IMUNE

- LBM poate fi evaluată prin determinarea proteinelor serice viscerale (**Tabelul 59–1**). Acestea sunt cele mai importante în evaluarea stării de înfometare (fără complicații) și de recuperare, dar mai puțin utile în evaluarea statusului din stresul acut. Interpretarea valorilor proteinelor viscerale se realizează în raport cu starea clinică generală, deoarece acestea sunt influențate și de alți factori, nu doar de nutriție.
- Nutriția afectează statusul imun atât direct, cât și indirect. Numărul total de limfocite și reacțiile de hipersensibilitate cutanate întârziate sunt teste ale funcției imune utile în evaluarea statusului nutrițional, însă lipsa de specificitate limitează utilitatea acestora ca markeri ai statusului nutrițional.
- De obicei, hipersensibilitatea cutanată întârziată este evaluată utilizând antigeni la care pacientul a fost probabil sensibilizat anterior. Antigenii utilizați cel mai frecvent sunt oreionul și *Candida albicans*. Anergia este asociată cu malnutriția severă, răspunsul imun fiind restabilit prin reabilitare nutrițională.

CARENȚE NUTRIȚIONALE SPECIFICE

- Examenul biochimic al carenței de oligoelemente, vitamine și acizi grași esențiali ar trebui să se bazeze pe funcțiile nutrientului, însă metodele practice disponibile sunt limitate. Astfel, majoritatea metodelor evaluează concentrația serică individuală a fiecărui nutrient.
- Sindroamele clinice sunt asociate cu carența următoarelor oligoelemente: zinc, cupru, mangan, seleniu, crom, iod, fluor, molibden și fier.
- Carența unei singure vitamine este rară; carențele multiple apar frecvent asociate subnutriției. Pentru informații despre deficitul de fier și alte anemii, a se vedea Capitolul 33.

- Deficitul de acizi grași esențiali este rar întâlnit, dar poate apărea în cazul nutriției parenterale prelungite fără lipide, al utilizării formulelor enterale sau al dietelor foarte sărace în grăsimi, malabsorbției severe de grăsimi sau malnutriției severe. Organismul poate sintetiza toți acizii grași cu excepția acizilor linoleic și α-linolenic.
- Carnitina poate fi sintetizată din lizină și metionină, dar sinteza este redusă la nou-născuții prematuri. Niveluri scăzute ale carnitinei pot fi întâlnite la prematurii hrăniți parenteral sau cu diete lipsite de carnitină.

EVALUAREA NECESARULUI NUTRIȚIONAL

- Evaluarea necesarului nutrițional trebuie realizată în contextul factorilor specifici pacientului (de ex., vârsta, sexul, talia, statusul bolii, condiția clinică, statusul nutrițional și activitatea fizică).
- Pentru a asigura necesarul nutrițional recomandat, *Food and Nutrition Board* (SUA) face recomandări privind aportul dietetic pentru șapte grupe de nutrienți.
- Pentru adulți, proporția de nutrienți recomandată, din aportul caloric total, este de 45–65% carbohidrați, 20–35% grăsimi și 10–35% proteine. Recomandările sunt similare și pentru copii, cu excepția nou-născuților, care ar trebui să consume grăsimi în proporție de 40–50% din totalul caloric.

NECESAR ENERGETIC

- Necesarul energetic individual poate fi estimat utilizând ecuații publicate și validate sau poate fi măsurat direct, dependent de factori precum severitatea bolii sau resursele disponibile. Metoda cea mai simplă este utilizarea estimărilor populaționale în ceea ce privește necesarul caloric per kilogram corp.
- Adulții sănătoși, cu un status nutrițional normal sau cu stare de boală de severitate redusă necesită aproximativ 20–25 kcal ABW/kg/zi (84–105 kJ ABW/kg/zi). Cerințele energetice zilnice ale copiilor reprezintă aproximativ 150% din rata metabolismului bazal, cu suplimentare calorică pentru susținerea activității fizice și a creșterii. Se recomandă consultarea de referințe pentru utilizarea ecuațiilor de estimare a consumului energetic la adulți și copii.
- Necesarul energetic crește, indiferent de vârstă, în caz de febră, sepsis, intervenții chirurgicale majore, traumatisme, arsuri, retard de creștere sau boli cronice (de ex., displazie bronhopulmonară, boală cardiacă congenitală și fibroză chistică).

NECESAR DE PROTEINE, LICHIDE ȘI MICRONUTRIENȚI

Proteine

- Necesarul de proteine este dependent de vârstă, sex, statusul nutrițional, starea de boală și condiția clinică. Necesarul proteic zilnic recomandat este de 0,8 g/kg la adulți, 1,5 g/kg la adulții peste 60 de ani, 1,5–2 g/kg la pacienții cu stres metabolic (de ex., infecție, traumatism și intervenție chirurgicală) și 2,5–3 g/kg la pacienții cu arsuri.

Lichide

- Necesarul zilnic de lichide este de aproximativ 30–35 ml/kg, 1 ml/kcal (sau la fiecare 4,18 kJ) ingerat sau 1 500 ml/m^2.
- Necesarul de lichide la copii și prematuri cu greutatea mai mică de 10 kg este de cel puțin 100 ml/kg. Se suplimentează cu 50 ml/kg pentru o greutate corporală între 11 și 20 kg și cu 20 ml/kg pentru o greutate de peste 20 kg.
- Factorii asociați cu creșterea necesarului de lichide includ pierderile gastrointestinale (GI), febra, sudorația și metabolismul accelerat, în timp ce insuficiența renală sau cardiacă, precum și hipoalbuminemia însoțită de inaniție, sunt exemple de factori care determină scăderea necesarului de fluide.
- Statusul lichidelor este evaluat prin monitorizarea debitului și a densității urinare, a electroliților serici și a modificărilor greutății corporale. Pentru asigurarea perfuziei tisulare este necesară o diureză de minimum 1 ml/kg/oră la copii și de 40–50 ml/oră la adulți.

Micronutrienți

- Necesarul de micronutrienți (de ex., electroliți, oligoelemente și vitamine) variază cu vârsta, sexul, calea de administrare și condițiile clinice subiacente.
- Necesarul de sodiu, potasiu, magneziu și fosfor este, în general, redus la pacienții cu insuficiență renală, în timp ce necesarul de calciu este crescut (a se vedea Capitolele 73 și 74).

INTERACȚIUNI MEDICAMENT-ALIMENT

- Terapia medicamentoasă concomitentă poate influența concentrațiile serice ale vitaminelor (**Tabelul 59–2**), mineralelor și electroliților.
- Unele vehicule pentru administrarea medicamentelor conțin nutrienți. De exemplu, vehiculul pentru propofol este o emulsie cu 10% lipide, iar majoritatea soluțiilor pentru administrare iv. conțin glucoză sau sodiu.

TABEL 59–2 Interacțiuni ale medicamentelor cu alimente

Medicament	Efect
Antiacide	Carență de tiamină
Antibiotice	Carență de vitamina K
Acid acetilsalicilic	Carență de acid folic; excreție crescută de vitamina C
Purgative	Necesar crescut de vitamine D, C și B_6
Colestiramină	Malabsorbție de vitamine A, D, E și K și β-caroten
Colestipol	Malabsorbție de vitamine A, D, E și K și β-caroten
Corticosteroizi	Scade nivelul vitaminelor A, D și C
Diuretice (de ansă)	Carență de tiamină
Efavirenz	Carență de vitamina D, cauzată de creșterea metabolizării 25(OH)-vitaminei D și a 1,25-$(OH)_2$-vitaminei D
Antihistaminice H_2	Malabsorbția vitaminei B_{12} (aciditatea scăzută împiedică eliberarea vitaminei B_{12} din alimente)
Izoniazidă	Carență de vitamina B_6 și niacină
Izotretinoin	Crește toxicitatea vitaminei A
Mercaptopurină	Carență de niacină
Metotrexat	Inhibă efectul acidului folic
Orlistat	Malabsorbția vitaminelor A, D, E și K, cauzată de malabsorbția grăsimilor
Pentamidină	Carență de acid folic
Fenobarbital	Crește metabolismul vitaminei D
Fenitoină	Metabolism crescut al vitaminei D, concentrații scăzute de acid folic
Primidonă	Carență de acid folic
Inhibitori de protează	Carență de vitamina D (hidroxilare renală alterată)
Inhibitori ai pompei de protoni	Malabsorbția vitaminei B_{12} (aciditatea scăzută împiedică eliberarea vitaminei B_{12} din alimente)
Sulfasalazină	Malabsorbția acidului folic
Trimetoprim	Depleție de acid folic
Warfarină	Efectul inhibat de vitamina K; vitaminele A, C și E pot afecta timpul de protrombină
Acid valproic	Zinc
Zidovudină	Carențele de acid folic și vitamina B_{12} cresc mielosupresia

SUPORT NUTRIȚIONAL

- Obiectivul primar al terapiei de suport nutrițional constă în promovarea unui rezultat clinic pozitiv și îmbunătățirea calității vieții.

NUTRIȚIA ENTERALĂ

- Nutriția enterală (NE) furnizează nutrienți prin intermediul unei sonde de alimentație sau prin cavitatea bucală în tractul GI; vor fi abordate aspecte privind administrarea prin sondă de alimentație.
- NE este indicată la pacienții care nu pot sau care nu se vor hrăni suficient pentru a atinge necesarul nutrițional, care au tractul GI funcțional și o modalitate de acces enteral. Posibilele indicații includ boală neoplazică, insuficiență de organ, stări hipermetabolice, afecțiuni GI și afectare neurologică.
- Obstrucția intestinală distală mecanică, ischemia intestinală, peritonita activă, coagulopatia necorectabilă și enterocolita necrozantă sunt contraindicații ale NE. Rezultatul NE poate fi diminuat în caz de diaree severă, vărsături prelungite, fistule enterale, hemoragii GI severe, instabilitate hemodinamică și tulburări de motilitate intestinală.
- NE a înlocuit nutriția parenterală (NP), fiind metoda preferată pentru alimentarea pacienților în stare critică și care necesită suport nutrițional specializat. Avantajele NE comparativ cu NP sunt menținerea structurii și a funcționalității tractului GI, reducerea complicațiilor metabolice, infecțioase și tehnice, precum și a costurilor.
- Momentul inițierii NE la bolnavii în stare critică este important din punct de vedere clinic. Inițierea în decurs de 24–72 de ore de la internare diminuează răspunsul la starea de stres și reduce complicațiile infecțioase și mortalitatea. În cazul pacienților cu stres ușor-moderat și status nutrițional adecvat, inițierea NE poate fi amânată, administrându-se doar în cazul unui aport nutrițional oral inadecvat timp de 5–7 zile.

ACCES

- NE poate fi realizată prin patru căi ce diferă prin indicații, opțiunea de montare a sondei, avantaje și dezavantaje (**Tabelul 59–3**). Alegerea depinde de durata de utilizare anticipată și locul de alimentare (de ex., stomac vs. intestin subțire).
- Stomacul este, în general, cel mai puțin costisitor și cel mai puțin solicitant loc de acces; totuși, pacienții cu o golire gastrică defectuoasă prezintă risc crescut de aspirație și pneumonie.
- Se va lua în considerare accesul pe termen lung atunci când se anticipează o NE pe o perioadă mai lungă de 4–6 săptămâni.

METODE DE ADMINISTRARE

- NE poate fi administrată în mod continuu, ciclic, în bolus sau intermitent. Alegerea depinde de poziționarea vârfului sondei, de starea clinică a pacientului, de funcția intestinală și de toleranța la alimentarea prin sondă.
- NE continuă este preferată în etapa de inițiere și are avantajul unei toleranțe crescute. Dezavantajele includ costul și inconvenientele asociate pompei și setului de administrare.
- NE ciclică are avantajul că permite administrarea cu pauze de la sistemul de infuzie, crescând astfel mobilitatea, mai ales dacă NE este administrată în timpul nopții.
- NE în bolus este cel mai frecvent utilizată în cazul pacienților cu gastrostomie, la domiciliu sau în centre de îngrijire pe termen lung. Avantajele includ administrarea cu durată redusă (de ex., 5–10 min) și echipament minim (de ex., o seringă). NE în bolus are ca dezavantaj posibilitatea de apariție a crampelor, greșurilor, vomismentelor, aspirației și diareii.
- NE intermitentă este similară NE în bolus cu excepția faptului că alimentația are loc pe o durată de 20 până la 60 minute, ceea ce îmbunătățește toleranța, dar necesită echipament mai complex (de ex., sac rezervor și pompă de infuzie). Ca și NE în bolus, NE intermitentă imită tiparul alimentației normale.

TABEL 59–3 *Opțiuni și considerații în alegerea căii de acces enteral*

Cale de acces	Durata NE/ Caracteristicile pacientului	Opțiuni de montare a sondei	Avantaje	Dezavantaje
Nazogastrică sau orogastrică	Durată scurtă Reflex faringian intact Golire gastrică normală	Manual, la patul pacientului	Ușor de introdus Permite toate metodele de administrare Ieftin Sunt disponibile sonde de diferite tipuri și mărimi	Posibilă deplasare a sondei (de la poziția corectă) Risc potențial de aspirație crescut
Nazojejunală sau orojejunală	Durată scurtă Motilitate și golire gastrică alterate Risc crescut de RGE sau aspirație	Manual, la patul pacientului Fluoroscopic Endoscopic	Risc potențial de aspirație redus Permite alimentarea precoce a pacienților cu traumatisme sau postoperator Sunt disponibile sonde de diferite tipuri și mărimi	Pasajul transpiloric necesită îndemânare Este posibilă deplasarea sau înfundarea sondei Alimentarea în bolus sau cea intermitentă nu e tolerată
Gastrostomie	Durată lungă Golire gastrică normală	Chirurgical Endoscopic Radiologic Laparoscopic	Permite toate metodele de administrare Sunt disponibile tuburi discrete de tip buton Sonde cu diametre mari, mai puțin susceptibile de a se înfunda Sunt disponibile sonde de diferite tipuri și mărimi	Riscuri secundare asociate fiecărui tip de procedură Risc potențial de aspirație crescut Risc de complicații la nivelul stomei
Jejunostomie	Durată lungă Motilitate și golire gastrică alterate Risc crescut de RGE sau aspirație	Chirurgical Endoscopic Radiologic Laparoscopic	Permite alimentarea precoce a pacienților cu traumatisme sau postoperator Risc potențial de aspirație redus Sunt disponibile sonde de diferite tipuri și mărimi Sunt disponibile tuburi discrete de tip buton	Riscuri secundare asociate fiecărui tip de procedură Alimentarea în bolus sau cea intermitentă nu e tolerată Risc de complicații la nivelul stomei

(NE, nutriție enterală; RGE, reflux gastroesofagian)

- Protocoalele care descriu criteriile de inițiere și creștere sunt utile în optimizarea atingerii obiectivelor nutriționale pe baza toleranței GI. Simptomele clinice ale intoleranței sunt: distensie sau crampe abdominale, volume reziduale gastrice crescute, aspirație și diaree.
- Alimentația prin NE continuă la adulți se inițiază, în mod normal, cu 20 până la 50 ml/oră și se crește cu 10 până la 25 ml/oră la fiecare 4 până la 8 ore, până se atinge obiectivul dorit. Alimentația prin NE intermitentă se inițiază cu 120 ml la fiecare 4 ore și se crește cu 30 până la 60 ml la fiecare 8 până la 12 ore.
- Alimentația prin NE la copii se inițiază, în mod normal, cu 1 până la 2 ml/kg/oră pentru alimentația continuă și 2 până la 4 ml/kg pentru bolus, cu creșteri similare la fiecare 4 până la 24 de ore. Alimentația se începe cu rate sau volume mai reduse la prematuri, de obicei 10 până la 20 ml/kg/zi.

TIPURI DE FORMULE

- Scopul inițial al preparatelor pentru NE a fost de a furniza nutrienții esențiali, incluzând macronutrienți (de ex., carbohidrați, grăsimi și proteine) și micronutrienți (de ex., electroliți, oligoelemente, vitamine și apă).
- Ulterior, formulele au fost îmbunătățite pentru a crește toleranța și a răspunde nevoilor specifice ale pacienților. Spre exemplu, se adaugă nutraceutice și farmaconutrienți pentru a influența procesul de boală și a îmbunătăți rezultatele terapeutice; totuși, acestea nu sunt reglementate de FDA (*Food and Drug Administration*), SUA.
- Formula moleculară a proteinei sursă determină gradul de digestie necesară pentru absorbția în intestinul subțire. Carbohidrații reprezintă, de obicei, sursa principală de calorii; polizaharidele sunt preferate glucidelor simple. Uleiurile vegetale bogate în acizi grași polinesaturați sunt sursa uzuală de grăsimi din formulele NE.
- În anumite formule pentru NE au fost adăugate fibre alimentare solubile și insolubile. Fibrele solubile pot prezenta beneficii prin efectele trofice asupra mucoasei colonului, stimularea absorbției sodiului și a apei și reglarea tranzitului intestinal.
- Osmolalitatea depinde de mărimea și cantitatea particulelor ionice și moleculare, în principal cu referire la proteine, carbohidrați, electroliți și minerale. Osmolalitatea formulelor NE pentru adulți variază de la 300 la 900 mOsm/kg (mmol/kg), în timp ce pentru copii, se recomandă o osmolalitate mai mică de 450 mOsm/kg (mmol/kg). În general, se consideră că osmolalitatea afectează tolerabilitatea GI, dar nu există dovezi care să susțină afirmația.

CLASIFICAREA FORMULELOR PENTRU ALIMENTAȚIE ENTERALĂ

- Formulele pentru NE sunt clasificate în funcție de compoziția lor și categoria de pacienți vizată (**Tabelul 59–4**). Formularele farmaceutice ar trebui să acorde importanță caracteristicilor semnificative clinic ale produselor disponibile, evitării duplicării formulărilor și includerii doar a celor cu indicații bazate pe dovezi.

COMPLICAȚII ȘI MONITORIZARE

- Se vor monitoriza pacienții pentru depistarea complicațiilor metabolice, GI și mecanice ale NE (**Tabelul 59–5**).
- Complicațiile metabolice asociate NE sunt similare celor din nutriția parenterală (NP), dar frecvența apariției lor este mai scăzută.
- Complicațiile GI includ: greață, vărsături, distensie abdominală, crampe, aspirație, diaree și constipație. Se consideră că volumul gastric rezidual crește riscul vărsăturilor și al aspirației.
- Complicațiile mecanice includ obstrucția sau poziționarea greșită a sondei și intubația nazopulmonară din neatenție. Tehnicile de curățare a sondelor înfundate presupun folosirea enzimelor pancreatice în bicarbonat de sodiu și a unui dispozitiv de decolmatare. Tehnicile de menținere a permeabilității includ spălarea cu cel puțin 15–30 ml apă, înainte și după administrarea medicamentelor și a alimentării intermitente, și cel puțin la fiecare 8 ore, pe perioada alimentării continue.

TABEL 59–4 *Clasificarea formulelor pentru nutriție enterală la adulți*

Categorie	Caracteristici	Indicații
Polimerice, standard	Izotonice 1–1,2 kcal/ml (4,2–5 kJ/ml) NPC:N 125:1–150:1 Pot conține fibre	Concepute pentru a satisface necesarul majorității pacienților Pacienți cu tractul GI funcțional Nu sunt adecvate pentru utilizare orală
Înalt proteice	NPC:N <125:1 Pot conține fibre	Pacienți cu o necesitate proteică >1,5 g/kg/zi, precum pacienții cu traume și cei cu arsuri, ulcere de presiune sau răni Pacienți sub tratament cu propofol
Densitate calorică înaltă	1,5–2 kcal/ml (6,3–8,4 kJ/ml) Conținut electrolitic mai redus pe calorie Hipertonice	Pacienți care necesită o restricție de lichide și/sau electroliți, precum în insuficiența renală
Elementale	Proporție crescută de aminoacizi liberi Scăzute în grăsimi	Pacienți care necesită produse cu conținut redus de grăsimi Utilizarea a fost, în general, înlocuită de formulele peptidice
Peptidice	Conțin dipeptide și tripeptide Conțin MCT	Indicații/beneficii incomplet clarificate Încercarea poate fi justificată în cazul pacienților care nu tolerează proteine intacte din cauza malabsorbției
Specifice afecțiunii		
Renale	Densitate calorică mare Conținut proteic variabil Conținut electrolitic scăzut	Alternativă la formulele cu densitate calorică înaltă, dar, în general, mai scumpe
Hepatice	Conținut crescut de aminoacizi cu catenă ramificată și conținut redus de aminoacizi aromatici	Pacienți cu encefalopatie hepatică
Pulmonare	Bogate în grăsimi, scăzute în carbohidrați Profil lipidic antiinflamator și antioxidant	Pacienți cu ARDS și ALI sever

(*continuare*)

TABEL 59–4 Clasificarea formulelor pentru nutriție enterală la adulți (*continuare*)

Categorie	Caracteristici	Indicații
Diabet zaharat	Bogate în grăsimi, scăzute în carbohidrați	Alternativă la formulele standard cu conținut de fibre, la pacienții cu hiperglicemie necontrolată
Imunomodulatoare	Suplimentate cu glutamină, arginină, nucleotide și/sau acizi grași omega-3	Pacienți care au suferit intervenții chirurgicale GI majore, traume, arsuri, cancer cerebral și faringian și pacienți în stare critică, ventilați mecanic Utilizate cu precauție la pacienții cu sepsis Anumiți nutrienți pot fi benefici sau dăunători în subgrupurile de pacienți în stare critică
Suplimente orale	Îndulcite pentru gust Hipertonice	Pacienți care necesită suplimentarea unei diete orale

(ALI, leziuni pulmonare acute [*acute lung injury*]; ARDS, sindrom de detresă respiratorie acută [*acute respiratory distress syndrome*]; MCT, trigliceride cu lanț mediu [*medium-chain triglyceride*]; NPC:N, raportul calorie non-proteică:azot [*nonprotein calorie-to-nitrogen ratio*])

TABEL 59–5 Recomandări privind monitorizarea pacienților cu nutriție enterală

Parametri	La inițierea NE	Pe durata NE stabile
Semne vitale	La fiecare 4–6 ore	La nevoie, dacă se suspectează modificări (de ex., în caz de febră)
Evaluare clinică		
Greutate	Zilnic	Săptămânal
Lungime/înălțime (copii)	Săptămânal-lunar	Lunar
Circumferința capului (copii <3 ani)	Săptămânal-lunar	Lunar
Aport total/eliminare	Zilnic	La nevoie, dacă se suspectează modificări ale aportului/ eliminării
Aport prin sondă de alimentație	Zilnic	Zilnic
Evaluarea locului sondei enterostomice	Zilnic	Zilnic
Toleranță GI		
Frecvența/volumul scaunelor	Zilnic	Zilnic
Evaluare abdominală	Zilnic	Zilnic
Greață sau vărsături	Zilnic	Zilnic
Volum gastric rezidual	La fiecare 4–8 ore (variabil)	La nevoie, dacă se suspectează evacuare gastrică întârziată
Locul sondei	Înainte de inițiere, apoi pe parcurs	Pe parcurs
Laborator		
Electroliți, azot ureic sanguin/creatinină serică, glucoză	Zilnic până la stabilizare, apoi de 2–3 ori/ săptămână	La fiecare 1–3 luni
Calciu, magneziu, fosfor	Zilnic până la stabilizare, apoi de 2–3 ori/ săptămână	La fiecare 1–3 luni
Teste ale funcției hepatice	Săptămânal	La fiecare 1–3 luni
Oligoelemente, vitamine	Dacă se suspectează carență/toxicitate	Dacă se suspectează carență/ toxicitate

(NE, nutriție enterală)

ADMINISTRAREA DE MEDICAMENTE PRIN SONDA DE ALIMENTAȚIE

- Administrarea medicamentelor prin sonda de alimentație este o practică obișnuită. În cazul formelor farmaceutice orale solide, care pot fi zdrobite (dar nu formulările sublinguale, cu eliberare controlată sau enterosolubile) sau al capsulelor, se amestecă cu 15–30 ml apă sau alt vehicul adecvat și se administrează. Altfel, ar trebui utilizată o formă farmaceutică lichidă. Dacă se utilizează mai multe medicamente, acestea se administrează separat, fiecare fiind urmat de spălarea sondei cu 5–15 ml de apă.

- Amestecarea soluțiilor medicamentoase cu formulele NE poate determina incompatibilități fizice, cauzând reducerea absorbției medicamentului și înfundarea sondelor cu diametru mic. Incompatibilitățile sunt mai frecvente în cazul formulelor cu proteine intacte (vs. hidrolizate) și al medicamentelor formulate ca soluții acide. Se va evita pe cât posibil amestecarea unui medicament lichid cu formule NE.
- Cele mai frecvente interacțiuni medicament-aliment conduc la reducerea biodisponibilității și la efect farmacologic suboptimal (**Tabelul 59-6**). Alimentația continuă se întrerupe pentru administrarea de medicamente, iar administrarea medicamentelor se face la distanță de alimentarea în bolus.

NUTRIȚIA PARENTERALĂ

- Nutriția parenterală (NP) furnizează macro- și micronutrienți prin acces venos central sau periferic pentru a asigura cerințele nutriționale specifice pacienților.
- Ar trebui avută în vedere NP atunci când pacienții nu pot atinge necesarul nutrițional prin utilizarea tractului GI. Se va iniția NP după un aport nutrițional suboptimal de o zi la prematuri, de 2–3 zile la nou-născuții la termen, 3–5 zile la copiii în stare critică, 5–7 zile la restul copiilor și 7–14 zile la copiii mari sau la adulți.

COMPONENTELE NUTRIȚIEI PARENTERALE

- Macronutrienții (de ex., apă, proteine, dextroză și grăsimi) sunt utilizați pentru furnizarea de energie (glucoză și lipide) și ca substraturi structurale (proteine și lipide).
- Proteinele sunt furnizate ca aminoacizi cristalini (AAC). Când sunt oxidate, 1 g de proteine produce 4 kcal (~17 kJ). Includerea contribuției calorice a proteinelor în calcularea aportului energetic este controversată; astfel, caloriile NP pot fi calculate fie sub formă de calorii totale, fie neproteice.
- Produsele AAC standard conțin un profil echilibrat de L-aminoacizi esențiali, semiesențiali și neesențiali și sunt destinate pacienților cu funcții organice și necesar nutrițional „normale". Produsele AAC standard diferă prin concentrația de proteine, conținutul total de azot și electroliți, dar au efect similar asupra markerilor proteici.
- Sursa energetică primară a soluțiilor NP sunt carbohidrații, de obicei dextroză monohidrat, disponibili în concentrații de 5% până la 70%. Când este oxidată, 1 g de dextroză hidratată furnizează 3,4 kcal (14,2 kJ).
- Emulsiile lipidice intravenoase (*intravenous fat emulsion* – IVFE) disponibile furnizează calorii și acizi grași esențiali. Acești produși diferă prin sursa de trigliceride, conținutul de acizi grași și concentrația de acizi grași esențiali.
- Când sunt oxidate, 1 g de grăsimi produce 9 kcal (38 kJ). Ca urmare a contribuției calorice a fosfolipidelor din ouă și glicerol, conținutul caloric al IVFE este de 1,1 kcal/ml (4,6 kJ/ml) pentru emulsiile de 10%, 2 kcal/ml (8,4 kJ/ml) pentru cele de 20% și 3 kcal/ml (12,6 kJ/ml) pentru cele de 30%.
- Carența de acizi grași esențiali poate fi prevenită prin administrarea de IVFE, 0,5 până la 1 g/kg/zi pentru nou-născuți și copii și 100 g/săptămână la adulți.
- Produsele IVFE cu concentrații de 10% și 20% pot fi administrate într-o venă centrală sau periferică, adăugate direct în soluțiile NP ca un amestec total de nutrienți (*total nutrient admixture* – TNA) sau ca sistem „trei în unu" (lipide, proteine, glucoză și aditivi) sau perfuzate împreună cu o soluție de AAC și glucoză, denumită în mod obișnuit „soluția doi în unu". IVFE 30% sunt aprobate doar pentru preparatele TNA.
- Micronutrienții (de ex., vitamine, oligoelemente și electroliți) susțin activitățile metabolice pentru homeostazia celulară, precum reacțiile enzimatice, balanța hidrică și reglarea proceselor electrofiziologice.
- Preparatele cu multivitamine au fost formulate pentru a se conforma recomandărilor pentru adulți, copii și nou-născuți. Aceste produse conțin 13 vitamine esențiale, incluzând vitamina K.
- Necesarul de oligoelemente depinde de vârsta pacienților și starea clinică.
- Cromul, cuprul, manganul, seleniul și zincul sunt considerate esențiale și sunt disponibile în produse mono- sau multicomponent pentru a fi adăugate la soluțiile NP.

TABEL 59–6 *Medicamente cu atenționări speciale la administrarea prin sonda de alimentație enterală*

Medicament	Interacțiune	Observații
Fenitoină	Biodisponibilitate redusă în cazul alimentării pe sondă	Pentru a minimiza interacțiunea, s-a sugerat oprirea alimentării prin sondă 1–2 ore înainte și după administrarea fenitoinei; fără beneficiu dovedit
	Posibilă legarea fenitoinei de cazeinați de calciu sau hidrolizate proteice, în nutriția enterală	Se ajustează rata de alimentare prin sondă ținând cont de timpul necesar administrării fenitoinei
		Se monitorizează cu atenție concentrația serică a fenitoinei și răspunsul clinic
		Se ia în considerare trecerea la administrarea iv. a fenitoinei în cazul neatingerii concentrației serice terapeutice
Fluorochinolone Tetracicline	Posibilă scăderea biodisponibilității din cauza complexării medicamentului cu cationi bivalenți și trivalenți, prezenți în alimentația enterală	Se ia în considerare oprirea alimentării prin sondă o oră înainte și după administrare
		Se evită administrarea jejunală a ciprofloxacinei
		Se monitorizează răspunsul clinic
Warfarină	Absorbție redusă a warfarinei din cauza alimentației enterale; efect terapeutic antagonizat de vitamina K din formulele enterale	Se ajustează doza de warfarină în funcție de INR
		Se anticipează necesitatea creșterii dozei de warfarină la începerea alimentării enterale și scăderea dozei la oprirea acesteia
		Se ia în considerare oprirea alimentării prin sondă o oră înainte și după administrare
Omeprazol Lansoprazol	Administrare prin sonda de alimentație complicată de sensibilitatea la mediul acid a medicamentelor din granulele cu eliberare întârziată, instabile în mediu bazic	Prin umectare cu apă, granulele devin lipicioase și pot astupa sondele cu diametru mic
		În cazul administrării prin sonda de alimentație gastrică, granulele ar trebui amestecate cu lichide acide
		Se poate prepara extemporaneu o suspensie orală lichidă pentru administrare prin sonda de alimentație

(INR, raport internațional normalizat [*international normalized ratio*])

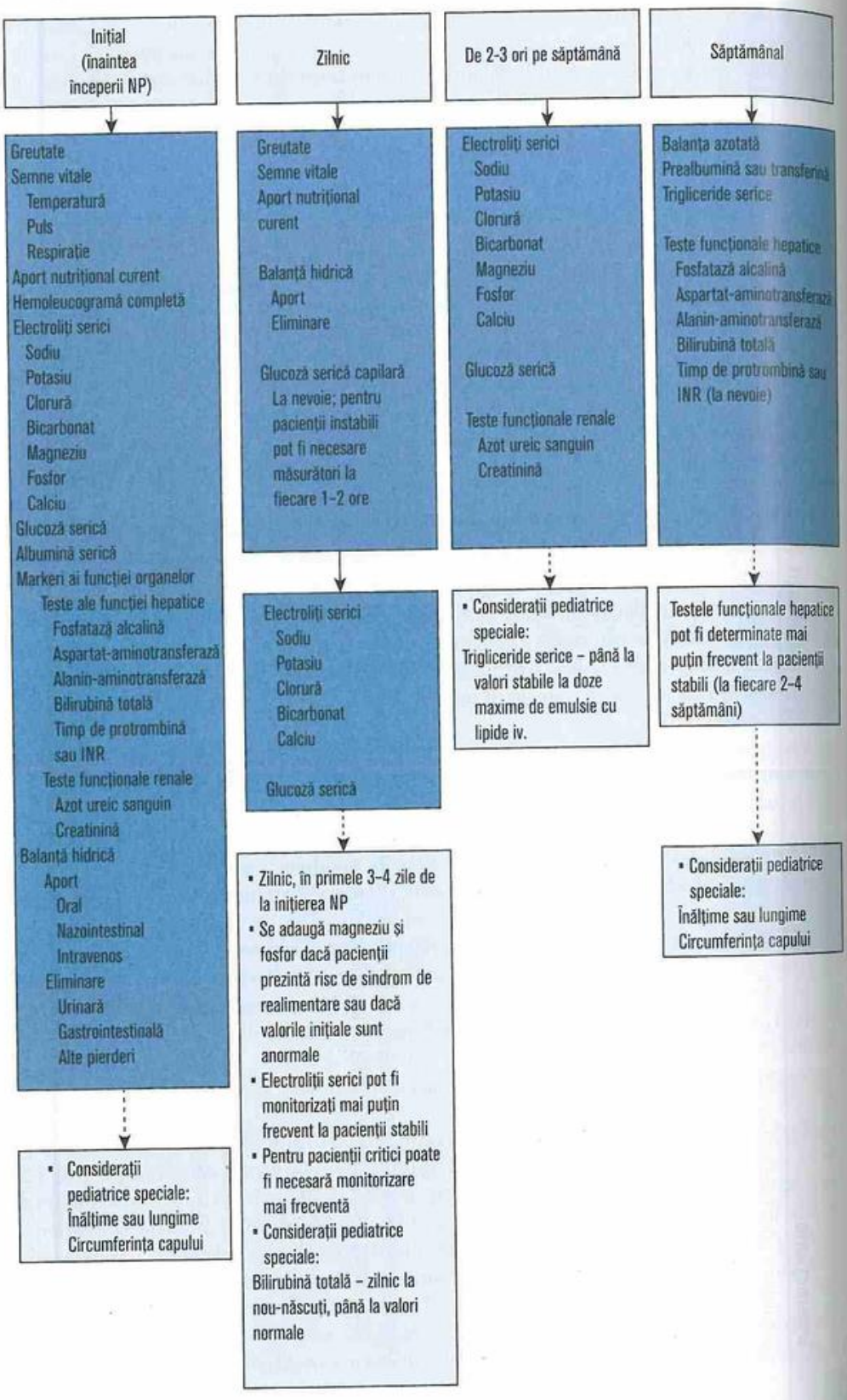


FIGURA 59–1. Strategie de monitorizare a pacienților care primesc nutriție parenterală (NP)

- Sodiul, potasiul, calciul, magneziul, fosforul, clorura și acetatul sunt componente necesare ale NP, pentru menținerea numeroaselor funcții celulare.
- Necesarul de electroliți depinde de vârsta pacientului, statusul bolii, funcționalitatea organelor, terapia medicamentoasă anterioară și actuală, statusul nutrițional și pierderile extrarenale.

CARACTERISTICI ALE NUTRIȚIEI PARENTERALE

- Administrarea NP printr-o venă centrală sau periferică este determinată de starea clinică a pacientului.
- Sunt candidați pentru nutriție parenterală periferică (NPP) pacienții fără necesar nutrițional crescut, fără restricție de lichide și pentru care se estimează reluarea funcției GI în 10–14 zile. Soluțiile pentru NPP au o concentrație finală mai redusă de aminoacizi (3–5%), glucoză (5–10%) și micronutrienți, comparativ cu nutriția parenterală centrală (NPC).
- Avantajele principale ale NPP includ un risc mai redus de complicații infecțioase, metabolice și tehnice.
- NPC este utilă la pacienții care necesită NP pentru mai mult de 7–14 zile și care au necesar nutrițional crescut, acces venos periferic redus sau necesar de lichide fluctuant.
- Soluțiile pentru NPC sunt soluții hipertonice cu concentrație ridicată, ce trebuie administrate printr-o venă centrală mare. Alegerea locului de acces venos depinde de factori ce includ vârsta pacientului și zona anatomică. Cateterele centrale inserate periferic (*peripherally inserted central catheters* – PICC) sunt utilizate frecvent pentru acces venos central atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, în unități de terapie intensivă sau la domiciliu.
- Dezavantajele constau în riscurile asociate montării, utilizării și îngrijirii cateterului. Accesul venos central prezintă un potențial mai crescut pentru infecții.
- Stabilirea regimurilor de NP pentru adulți poate fi realizată pe baza unor formule elaborate computerizat sau cu ajutorul unor formulare de prescriere standardizate. Acestea din urmă sunt des folosite, deoarece contribuie la educarea personalului de specialitate și încurajează suportul nutrițional cu un raport optim cost – eficacitate, prin minimizarea erorilor de prescriere, preparare și administrare.
- Regimurile de NP pediatrice necesită o abordare individualizată deoarece ghidurile de practică recomandă în mod frecvent aportul nutrițional bazat pe greutatea corporală. Eticheta produsului ar trebui să menționeze „cantitatea pe zi" precum și „cantitatea pe kilogram pe zi".

EVALUAREA REZULTATELOR TERAPIEI

- Evaluarea rezultatului NE include monitorizarea parametrilor obiectivi ai compoziției corpului, balanța proteică și energetică și aprecierea subiectivă a funcției musculare fiziologice și a vindecării plăgilor.
- Evaluarea morbidității asociate stării de boală ia în considerare durata spitalizării, complicațiile infecțioase și starea de bine a pacientului. Utilizarea eficientă a NE permite evitarea necesității NP.
- Rezultatele NP sunt determinate prin evaluarea de rutină a stării clinice a pacientului, o atenție specială acordându-se efectelor nutriționale și metabolice ale regimului NP.
- Parametrii biochimici și clinici ar trebui monitorizați de rutină la pacienții care primesc NP (**Fig. 59–1**).

Pentru informații mai detaliate, a se vedea Capitolul 141, „Assessment of Nutrition Status and Nutrition Requirements", autori Katherine Hammond Chessman și Vanessa J. Kumpf; Capitolul 142, „Parenteral Nutrition", autori Todd W. Mattox și Catherine M. Crill și Capitolul 143, „Enteral Nutrition", autori Vanessa J. Kumpf și Katherine Hammond Chessman, din *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition, Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Editura McGraw-Hill, New York, NY, 2017.